

31.05.06

G - A - In - K - U - Wi

Verordnung**des Bundesministeriums
für Gesundheit
und
des Bundesministeriums
für Ernährung, Landwirtschaft
und Verbraucherschutz****Verordnung zur Ablösung der Betriebsordnung für
pharmazeutische Unternehmer****A. Problem und Ziel**

Die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer muss zur Anpassung an die im Rahmen des Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes erfolgten Änderungen sowie zur Umsetzung EU-rechtlicher Vorgaben geändert werden. Wesentlich ist die Einbeziehung von (allen) Wirkstoffen, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, in den Anwendungsbereich. Bisher enthielt die Verordnung nur Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln und bestimmten Wirkstoffen. Hintergrund hierfür sind Artikel 46 Buchstabe f der Richtlinie 2001/83/EG (Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel) und Artikel 50 Buchstabe f der Richtlinie 2001/82/EG (Gemeinschaftskodex für Tierarzneimittel), die Inhaber einer Herstellungserlaubnis für Human- und für Tierarzneimittel verpflichten, als Ausgangsstoffe nur Wirkstoffe einzusetzen, die gemäß der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden.

Die bisherige Betriebsverordnung fand seit dem 1. September 2005 auch Anwendung auf die Herstellung und damit die Gewinnung von Stoffen menschlicher Herkunft. Mit der neuen Verordnung werden die diesbezüglichen Anforderungen präzisiert und unter Umsetzung der gemeinschaftsrechtlichen Vorgaben an die Bedürfnisse von Gewebeeinrichtungen angepasst. Der Umfang der Änderungen macht einen Neuerlass der Verordnung unter Ablösung der bisherigen Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer erforderlich. Gleichzeitig werden die notwendigen Folgeänderungen getroffen.

Mit Artikel 2 erfolgt eine Änderung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken.

B. Lösung

Erlass der vorliegenden Rechtsverordnung

C. Alternativen

Keine

D. Finanzielle Auswirkungen

Die finanziellen Auswirkungen der Einbeziehung aller zur Arzneimittelherstellung bestimmten Wirkstoffe in die Arzneimittelüberwachung für die Überwachungsbehörden der Länder wurden bereits in der Begründung des Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes dargelegt, mit dem die Rechtsgrundlage für die vorliegende Änderung der Verordnung geschaffen worden ist (siehe BT-Drs. 15/5316, S. 32). Darüber hinaus gehende finanzielle Auswirkungen auf die öffentlichen Haushalte durch diese Verordnung liegen nicht vor.

E. Sonstige Kosten

Bei Wirkstoffherstellern kann davon ausgegangen werden, dass diese in der Vergangenheit bereits weitgehend nach den allgemeinen Qualitätsgrundsätzen verfahren sind. Darüber hinaus gehende Kosten für die Wirtschaft und Auswirkungen auf die Einzelpreise und das allgemeine Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten.

31.05.06

**Verordnung
des Bundesministeriums
für Gesundheit
und
des Bundesministeriums
für Ernährung, Landwirtschaft
und Verbraucherschutz**

G - A - In - K - U - Wi

**Verordnung zur Ablösung der Betriebsordnung für
pharmazeutische Unternehmer**

Der Chef des Bundeskanzleramtes

Berlin, den 30. Mai 2006

An den
Präsidenten des Bundesrates
Herrn Ministerpräsidenten
Peter Harry Carstensen

Sehr geehrter Herr Präsident,

hiermit übersende ich die vom Bundesministerium für Gesundheit und vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz zu erlassende

Verordnung zur Ablösung der Betriebsverordnung für pharmazeutische
Unternehmer

mit Begründung und Vorblatt.

Ich bitte, die Zustimmung des Bundesrates aufgrund des Artikels 80 Absatz 2 des Grundgesetzes herbeizuführen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Thomas de Maizière

Verordnung zur Ablösung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer

Vom ...

Es verordnen

- das Bundesministerium für Gesundheit

auf Grund des § 12 Abs. 1 und 1b, des § 54 Abs. 1 Satz 1 und 3 und Abs. 2 in Verbindung mit Abs. 3 und 4 und des § 83 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394) im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie und dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit,

- das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz

auf Grund des § 12 Abs. 1 und 1b, jeweils in Verbindung mit Abs. 2, des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394) und auf Grund des § 54 Abs. 1 Satz 1 und Abs. 2 in Verbindung mit Abs. 3 und Abs. 1 Satz 2 und 3 und § 83 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), jeweils im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit, dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie,

auf Grund des § 56 Abs. 1 Satz 4 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394) im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie,

auf Grund des § 56a Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394) im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit

Artikel 1

Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung - AMWHV)¹

Inhaltsübersicht

¹ Diese Verordnung dient zur Umsetzung der

- Richtlinie 91/412/EWG der Kommission vom 23. Juli 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel (ABl. EG Nr. L 228 S. 70)
- Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 S. 34)
- Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 1), geändert durch Richtlinie 2004/28/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 (ABl. EU Nr. L 136 S. 58)
- Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 67), zuletzt geändert durch Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 (ABl. EU Nr. L 136 S. 34)
- Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. EU Nr. L 262 S. 22)
- Richtlinie 2004/33/EG der Kommission vom 22. März 2004 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich bestimmter technischer Anforderungen für Blut und Blutbestandteile (ABl. EU Nr. L 91 S. 25)
- Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 102 S. 48)
- Richtlinie 2005/61/EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen (ABl. EU Nr. L 256 S. 32)
- Richtlinie 2005/62/EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf gemeinschaftliche Standards und Spezifikationen für ein Qualitätssystem für Blutspendeeinrichtungen (ABl. EU Nr. L 256 S. 41)
- Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 38 S. 40)
- Richtlinie 90/167/EWG des Rates vom 28. März 1990 zur Festlegung der Bedingungen für die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Fütterungsarzneimitteln in der Gemeinschaft (ABl. EG Nr. L 92 S. 42)

Abschnitt 1
Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen

- § 1 Anwendungsbereich
- § 2 Begriffsbestimmungen

Abschnitt 2
Allgemeine Anforderungen

- § 3 Qualitätsmanagementsystem und Gute Herstellungspraxis
- § 4 Personal
- § 5 Betriebsräume und Ausrüstungen
- § 6 Hygienemaßnahmen
- § 7 Lagerung und Transport
- § 8 Tierhaltung
- § 9 Tätigkeiten im Auftrag
- § 10 Allgemeine Dokumentation
- § 11 Selbstinspektionen und Lieferantenqualifizierung

Abschnitt 3
Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile, Produkte menschlicher Herkunft

- § 12 Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung
- § 13 Herstellung
- § 14 Prüfung
- § 15 Kennzeichnung
- § 16 Freigabe zum Inverkehrbringen
- § 17 Inverkehrbringen und Einfuhr
- § 18 Rückstellmuster
- § 19 Beanstandungen und Rückruf
- § 20 Aufbewahrung der Dokumentation

Abschnitt 4
Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft

- § 21 Organisationsstruktur
- § 22 Herstellung
- § 23 Prüfung
- § 24 Kennzeichnung
- § 25 Freigabe zum Inverkehrbringen
- § 26 Inverkehrbringen und Einfuhr
- § 27 Rückstellmuster
- § 28 Beanstandungen und Rückruf
- § 29 Aufbewahrung der Dokumentation

Abschnitt 5
Sondervorschriften

- § 30 Ergänzende Regelungen für Fütterungsarzneimittel

- § 31 Ergänzende Regelungen für Blutspendeeinrichtungen
- § 32 Ergänzende Regelungen für Gewebeeinrichtungen
- § 33 Besondere Regelungen für Entnahmeeinrichtungen

Abschnitt 6 Ordnungswidrigkeiten

- § 34 Ordnungswidrigkeiten

Abschnitt 7 Schlussvorschriften

- § 35 Übergangsregelung

Abschnitt 1 Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen

§ 1 Anwendungsbereich

- (1) Diese Verordnung findet Anwendung auf Betriebe und Einrichtungen, die
 1. Arzneimittel,
 2. Wirkstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind und die menschlicher oder tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden,
 3. zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft,
 4. andere als die in Nummer 2 genannten Wirkstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind, oder
 5. andere als die in Nummer 3 genannten und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen bestimmte Stoffe, soweit deren Herstellung nach den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis durch Rechtsakte der Europäischen Kommission festgelegt wurde (bestimmte Hilfsstoffe),

gewerbsmäßig herstellen, prüfen, lagern, in den Verkehr bringen, in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringen, einführen oder ausführen. Sie findet auch Anwendung auf Personen, die diese Tätigkeiten berufsmäßig ausüben.

- (2) Die Verordnung ist auch anzuwenden auf

1. Apotheken, den Einzelhandel mit Arzneimitteln außerhalb von Apotheken, Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte, tierärztliche Hausapotheken und Arzneimittelgroßhandelsbetriebe, soweit sie einer Erlaubnis nach den §§ 13 oder 72 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes bedürfen, und
 2. pharmazeutische Unternehmer nach § 4 Abs. 18 des Arzneimittelgesetzes.
- (3) Die Anforderungen dieser Verordnung gelten nicht für
1. Wirkstoffe nach Absatz 1 Satz 1 Nr. 2 sowie Hilfsstoffe, die menschlicher oder tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, die für die Herstellung von homöopathischen Arzneimitteln, deren Herstellung nach einer im Arzneibuch beschriebenen Verfahrenstechnik erfolgen soll, bestimmt sind,
 2. Wirkstoffe, die Stoffe nach § 3 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes in unbearbeitetem Zustand oder in bearbeitetem Zustand sind oder enthalten, soweit die Bearbeitung nicht den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis nach dem Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate² unterliegt,
 3. Wirkstoffe, die zur Herstellung von Testallergenen zur Epicutantestung bestimmt sind,
 4. Wirkstoffe, die natürlich vorkommende Mineralien in unbearbeitetem Zustand oder in bearbeitetem Zustand sind oder als Wirkstoffe enthalten, soweit die Bearbeitung nicht über die Gewinnung oder Zerkleinerung hinaus geht,
 5. Wirkstoffe für Ektoparasitika zur Anwendung an Tieren sowie
 6. Wirkstoffe für Arzneimittel, die ausschließlich zur Anwendung bei Heimtieren nach § 60 des Arzneimittelgesetzes bestimmt sind und für den Verkehr außerhalb der Apotheken zugelassen sind.

Im Falle des Satzes 1 ist durch die Einhaltung vergleichbarer Standards und Verfahren sicherzustellen, dass die Qualität der Herstellung und Prüfung gleichwertig zu den in den Abschnitten zwei bis vier festgelegten Anforderungen ist.

(4) Die Verordnung findet keine Anwendung auf Betriebe und Einrichtungen, die einer Erlaubnis nach § 72 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes bedürfen. Die Verordnung gilt nicht für Personen und Einrichtungen, die Arzneimittel sammeln.

² <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/home.htm>

§ 2

Begriffsbestimmungen

Im Sinne dieser Verordnung

1. sind *Produkte menschlicher Herkunft* für die Arzneimittelherstellung bestimmte Wirkstoffe im Sinne von § 4 Abs. 19 des Arzneimittelgesetzes, die menschlicher Herkunft sind, oder Stoffe im Sinne von § 3 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes, die menschlicher Herkunft sind, in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand, ausgenommen Blutprodukte im Sinne von § 2 Nr. 3 des Transfusionsgesetzes vom 1. Juli 1998 (BGBl I S. 1752), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 10. Februar 2005 (BGBl I S. 234) geändert worden ist, und andere Blutbestandteile, sofern das Blut nicht zur Aufbereitung oder Vermehrung von autologen Körperzellen im Rahmen der Gewebezüchtung zur Gewebegeneration entnommen wird,
2. sind *bestimmte Hilfsstoffe* für die Arzneimittelherstellung bestimmte Ausgangsstoffe im Sinne von Artikel 46 Buchstabe f Satz 2 (bestimmte Arzneiträgerstoffe) der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 67), geändert durch Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 (ABl. EU Nr. L 136 S. 34)
3. ist der *EG - GMP Leitfaden* [einsetzen: Fundstelle im Bundesanzeiger] der Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate einschließlich seiner Anhänge, mit dem die Kommission der Europäischen Gemeinschaften die ausführlichen Leitlinien nach Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG und nach Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 1) veröffentlicht hat und der zur Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 3 Abs. 2 der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. EU Nr. L 262 S. 22) und gemäß Artikel 3 der Richtlinie 91/412/EWG der Kommission vom 23. Juli 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel (ABl. EG Nr. L 228 S. 70) dient; das Bundesministerium für Gesundheit macht die jeweils aktuelle Fassung des Leitfadens in deutscher Sprache im Bundesanzeiger bekannt,

4. ist *Qualitätsmanagementsystem* (QM-System) ein System, das die Qualitätssicherung, die Gute Herstellungspraxis oder die Gute fachliche Praxis einschließlich der Qualitätskontrolle und der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen beinhaltet,
5. sind *Spezifikationen* Festlegungen und Anforderungen, denen Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte für die Arzneimittel- oder Wirkstoffherstellung oder Arzneimittel entsprechen müssen; sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung,
6. sind *Inprozesskontrollen* während der Herstellung vorgenommene Überprüfungen zur Überwachung und erforderlichenfalls Anpassung des Prozesses und zur Sicherstellung, dass das Produkt seiner Spezifikation entspricht,
7. sind *Prüfpräparate* Arzneimittel im Sinne von § 3 Abs. 3 der GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl I S. 2081), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 15. März 2006 (BGBl I S. 542) geändert wurde,
8. ist *Leitung der Herstellung oder Leitung der Qualitätskontrolle* der Leiter oder die Leiterin der Herstellung oder der Qualitätskontrolle im Sinne von § 14 Abs. 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes,
9. ist *Blutspendeeinrichtung* eine Einrichtung im Sinne von § 2 Nr. 2 des Transfusionsgesetzes, die Blut oder Blutbestandteile entnimmt, testet, verarbeitet, kennzeichnet, verpackt, freigibt, lagert, im Sinne von § 4 Abs. 17 des Arzneimittelgesetzes in den Verkehr bringt, einführt, ausführt oder in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringt,
10. ist *Gewebeeinrichtung* eine Einrichtung, die die vom Geltungsbereich der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 102 S. 48) erfassten Produkte menschlicher Herkunft, ausgenommen Nabelschnurblut und hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut, entnimmt, untersucht, aufbereitet, be- oder verarbeitet, konserviert, kennzeichnet, verpackt, freigibt, aufbewahrt, die Produkte oder die daraus hergestellten Gewebezubereitungen im Sinne von § 4 Abs. 17 des Arzneimittelgesetzes in den Verkehr bringt, einführt, ausführt oder in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbringt ,
11. ist *Entnahmeeinrichtung* eine Gewebeeinrichtung, die die in Nummer 10 genannten Produkte ausschließlich entnimmt, verpackt, kennzeichnet und an die Gewebeeinrichtung liefert, von deren Erlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes sie erfasst wird,

12. ist *spendende Person* eine Person, der eine Spende im Sinne von § 2 Nr. 1 des Transfusionsgesetzes oder der eine sonstige Spende in oder durch Gewebearrichtungen entnommen wird.

Abschnitt 2

Allgemeine Anforderungen

§ 3

Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und Gute fachliche Praxis

- (1) Die Betriebe und Einrichtungen müssen ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem (QM-System) entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben. Das QM-System muss in den Fällen nach Absatz 2 die Gute Herstellungspraxis und in den Fällen nach Absatz 3 die Gute fachliche Praxis beinhalten und die aktive Beteiligung der Leitung der Betriebe und Einrichtungen und des Personals der einzelnen betroffenen Bereiche vorsehen. Alle Bereiche, die mit der Erstellung, Pflege und Durchführung des QM-Systems befasst sind, sind angemessen mit kompetentem Personal sowie mit geeigneten und ausreichenden Räumlichkeiten und Ausrüstungen auszustatten. Das QM-System muss vollständig dokumentiert sein und auf seine Funktionstüchtigkeit kontrolliert werden.
- (2) Zur Auslegung der Grundsätze der Guten Herstellungspraxis gilt für Arzneimittel, Blutprodukte im Sinne von § 2 Nr. 3 des Transfusionsgesetzes und andere Blutbestandteile sowie für Produkte menschlicher Herkunft der Teil I und für Wirkstoffe der Teil II des EG – GMP Leitfadens.
- (3) Absatz 2 findet keine Anwendung auf Herstellungstätigkeiten, einschließlich der Gewinnung, die in Gewebearrichtungen nach den Standards der Guten fachlichen Praxis erfolgen, die von der Kommission gemäß Artikel 28 der Richtlinie 2004/23/EG in technischen Anforderungen festgelegt werden.

§ 4

Personal

- (1) Die Betriebe und Einrichtungen müssen über sachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl verfügen. Das Personal darf nur entsprechend

seiner Ausbildung und seinen Kenntnissen eingesetzt werden und ist über die bei den jeweiligen Tätigkeiten gebotene Sorgfalt nachweislich zu Anfang und danach fortlaufend zu unterweisen. Die Unterweisung muss sich insbesondere auf die Theorie und Anwendung des Qualitätssicherungskonzepts und der Guten Herstellungspraxis oder in den Fällen des § 3 Abs. 3 der Guten fachlichen Praxis sowie auf Besonderheiten der Produktgruppe erstrecken, die hergestellt, geprüft oder gelagert wird. Der Erfolg der Unterweisung ist zu prüfen.

(2) Die Aufgaben der Mitarbeiter in leitender oder verantwortlicher Stellung, die für die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis in den Fällen des § 3 Abs. 2 oder in den Fällen des § 3 Abs. 3 der Guten fachlichen Praxis zuständig sind, müssen in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt werden. Zwischen den Verantwortungsbereichen des Personals dürfen keine Lücken oder unbegründete Überlappungen bestehen. Die hierarchischen Beziehungen sind in einem Organisationsschema zu beschreiben. Organisationsschemata und Arbeitsplatzbeschreibungen sind nach betriebsinternen Verfahren zu genehmigen. Den in Satz 1 genannten Mitarbeitern sind ausreichende Befugnisse einzuräumen, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können.

§ 5

Betriebsräume und Ausrüstungen

(1) Die Betriebsräume müssen nach Art, Größe, Zahl und Ausrüstung für die beabsichtigten Zwecke geeignet sein und so ausgestaltet und genutzt werden, dass das Risiko von Fehlern auf das kleinstmögliche Maß eingeschränkt und jeder die Qualität des Produkts beeinträchtigende Effekt vermieden wird. Die Betriebsräume sollen so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und, soweit für die Produktqualität erforderlich, der Reinheitsklassen der Räume.

(2) Soweit die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen für Herstellungsvorgänge bei Produkten des dritten und fünften Abschnitts verwendet werden, die für die Produktqualität von entscheidender Bedeutung sind, müssen sie auf ihre Eignung überprüft werden (Qualifizierung).

(3) Die Betriebsräume müssen sich in einem ordnungsgemäßen baulichen Zustand befinden. Sie müssen ausreichend beleuchtet sein und geeignete klimatische Verhältnisse aufweisen. Die Betriebsräume sind durch geeignete Maßnahmen vor dem Zutritt Unbefugter zu schützen.

(4) Die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen gründlich zu reinigen sein und instand gehalten werden, um Verunreinigungen und Kreuzkontaminationen sowie jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden. Vor jedem Verarbeitungsvorgang ist sicherzustellen, dass der Arbeitsbereich und die Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen, Unterlagen und sonstigen Materialien sind.

§ 6

Hygienemaßnahmen

(1) Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen regelmäßig gereinigt und, soweit erforderlich, desinfiziert oder sterilisiert werden. Es soll nach einem schriftlichen Hygieneplan verfahren werden, in dem insbesondere

1. die Häufigkeit der Maßnahmen,
2. die durchzuführenden Reinigungs-, Desinfektions- oder Sterilisationsverfahren und die zu verwendenden Geräte und Hilfsmittel,
3. sofern zutreffend, die Art und Weise der Probenahme für die Überprüfung der Effektivität der Maßnahmen und
4. die mit der Aufsicht betrauten Personen

festgelegt sind. Die Reinigung und Sterilisation der Ausrüstungen ist im Hinblick auf eine Reproduzierbarkeit der Maßnahmen zu validieren, soweit es das Herstellungsverfahren oder das Produkt erfordert.

(2) Unbeschadet des Hygieneplans nach Absatz 1 müssen schriftliche Hygieneprogramme vorhanden sein, die den durchzuführenden Tätigkeiten angepasst sind. Sie sollen insbesondere Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und zur Schutzkleidung des Personals enthalten.

(3) Soweit zur Herstellung und Prüfung von Produkten, auf die sich diese Verordnung bezieht, Tiere verwendet werden, müssen bei ihrer Haltung die hygienischen Erfordernisse beachtet werden.

§ 7

Lagerung und Transport

(1) Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte sowie Rückstellmuster sind so zu lagern, dass ihre Qualität nicht nachteilig beeinflusst wird und Verwechslungen vermieden werden. Kritische Parameter der Lagerung und des Transports müssen kontrolliert und aufgezeichnet werden, um die Übereinstimmung mit den Anforderungen zu bestätigen. Satz 1 gilt entsprechend für Behältnisse, äußere Umhüllungen, Kennzeichnungsmaterial und, soweit verwendet, auch für Packungsbeilagen. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind bei bedruckten Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterialien einzuhalten.

(2) Die Vorratsbehältnisse und die innerbetrieblichen Transportbehältnisse müssen so beschaffen sein, dass die Qualität des Inhalts nicht beeinträchtigt wird. Sie müssen mit deutlichen Aufschriften versehen sein, die den Inhalt eindeutig bezeichnen. Soweit Bezeichnungen durch Rechtsverordnung nach § 10 Abs. 6 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes vorgeschrieben sind, sind diese zu verwenden. Der Inhalt ist durch zusätzliche Angaben zu kennzeichnen, soweit dies zur Vermeidung von Verwechslungen erforderlich ist. Die Zugriffsberechtigung zu den Behältnissen nach Satz 1 ist durch entsprechende Maßnahmen auf dafür befugte Personen einzuschränken.

(3) Absatz 2 findet entsprechende Anwendung auf Behältnisse für die Auslieferung der Zwischen- oder Endprodukte. Sofern Produkte für die Weiterverarbeitung durch andere Betriebe außerhalb der Kontrolle des Herstellers versandt werden, sollen ihre Behältnisse so verschlossen sein, dass ein zwischenzeitig erfolgtes Öffnen festgestellt werden kann.

(4) Die für die Lagerung verantwortliche Person hat sich in regelmäßigen Abständen davon zu überzeugen, dass die Produkte und Materialien ordnungsgemäß gelagert werden.

(5) Die Verfahren für die Lagerung und den Transport sind schriftlich festzulegen. Soweit sie einen Einfluss auf die Qualität der Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte für die Arzneimittelherstellung oder für die Arzneimittel haben können, ist die Geeignetheit der Verfahren zu prüfen.

(6) Während des Transports bis zur Übergabe in den Verantwortungsbereich des Empfängers ist dafür Sorge zu tragen, dass kein Unbefugter Zugriff hat und die Qualität der Produkte nicht beeinträchtigt wird.

§ 8

Tierhaltung

- (1) Der Gesundheitszustand von Tieren, die für die Herstellung oder Prüfung von Arzneimitteln oder Wirkstoffen gehalten werden, ist von einem Tierarzt fortlaufend zu kontrollieren.
- (2) Soweit vor der Verwendung der Tiere eine Quarantäne erforderlich ist, sind sie in einem Quarantänestall unterzubringen und von einem Tierarzt zu überwachen. Die Quarantänezeit beträgt für Kleintiere mindestens zwei Wochen, für Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen mindestens drei Wochen, für Einhufer sowie für andere Großtiere mindestens vier und für Affen mindestens sechs Wochen. Der Quarantänestall muss von den übrigen Ställen getrennt sein. Die mit der Pflege und Wartung der im Quarantänestall untergebrachten Tiere beauftragten Personen dürfen nicht ohne ausreichende Maßnahmen, insbesondere zur Verhinderung einer Übertragung möglicher Infektionen, in anderen Bereichen beschäftigt werden.
- (3) Bei der Herstellung und Prüfung von Produkten, auf die diese Verordnung Anwendung findet, dürfen nur Tiere verwendet werden, die nach dem Ergebnis der tierärztlichen Untersuchung keine Anzeichen von übertragbaren Krankheiten aufweisen und nicht an Krankheiten leiden, die die Herstellung oder Prüfung nachteilig beeinflussen können.
- (4) Betriebe und Einrichtungen, die Tiere gemäß Absatz 1 halten, haben über die Tiere nach Tierarten getrennte Aufzeichnungen zu führen, die mindestens Angaben enthalten über
1. Herkunft und Datum des Erwerbs,
 2. Rasse oder Stamm,
 3. Anzahl,
 4. Kennzeichnung,
 5. Beginn und Ende der Quarantänezeit,
 6. Ergebnis der tierärztlichen Untersuchungen,
 7. Art, Datum und Dauer der Verwendung und
 8. Verbleib der Tiere nach der Verwendung.
- (5) Räume, in denen Tiere gehalten werden, müssen von anderen Bereichen abgetrennt sein und über einen eigenen Eingang sowie über eigene Belüftungsanlagen verfügen.

§ 9

Tätigkeiten im Auftrag

- (1) Für jede Tätigkeit im Auftrag, insbesondere die Herstellung, Prüfung und das Inverkehrbringen oder jeden damit verbundenen Vorgang, der im Auftrag ausgeführt wird, muss ein schriftlicher Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer bestehen. In dem Vertrag müssen die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festgelegt und insbesondere die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis in den Fällen des § 3 Abs. 2 oder der Guten fachlichen Praxis in den Fällen des § 3 Abs. 3 geregelt sein.
- (2) Der Auftraggeber hat sich zu vergewissern, dass der Auftragnehmer die Tätigkeit entsprechend der vorgegebenen Anweisungen durchführt und über eine Erlaubnis verfügt, soweit diese nach den §§ 13 und 72 des Arzneimittelgesetzes erforderlich ist.
- (3) Der Auftragnehmer darf keine ihm vom Auftraggeber vertraglich übertragene Arbeit ohne dessen schriftliche Genehmigung an Dritte weiter vergeben. Er muss im Falle einer Auftragsherstellung oder Auftragsprüfung die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis oder der Guten fachlichen Praxis und insbesondere die vorgegebenen Herstellungs- und Prüfanweisungen einhalten.

§ 10

Allgemeine Dokumentation

- (1) Betriebe und Einrichtungen müssen ein Dokumentationssystem entsprechend der jeweils durchgeführten Tätigkeiten unterhalten. Die Gesamtheit der Unterlagen muss die Rückverfolgung des Werdegangs und des Inverkehrbringens jeder Charge sowie der im Verlauf der Entwicklung eines Prüfpräparats vorgenommenen Änderungen ermöglichen. Die Unterlagen müssen klar und deutlich, fehlerfrei und auf dem neuesten Stand sein. Der ursprüngliche Inhalt einer Eintragung darf nicht unleserlich gemacht werden. Es dürfen keine Veränderungen vorgenommen werden, die nicht erkennen lassen, ob sie bei der ursprünglichen Eintragung oder erst später gemacht worden sind. Die Unterlagen dürfen nur dafür autorisierten Personen zugänglich sein.
- (2) Werden die Aufzeichnungen mit elektronischen, fotografischen oder anderen Datenverarbeitungssystemen gemacht, ist das System ausreichend zu validieren. Es muss mindestens sichergestellt sein, dass die Daten während der Dauer der Aufbewahrungsfrist verfügbar sind und innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können. Die gespeicherten Daten müssen gegen Verlust und Beschädigung geschützt werden. Wird ein System zur automatischen Datenverarbeitung oder -übertragung eingesetzt, so genügt statt der eigenhändigen Unterschrift der jeweils verantwortlichen Personen deren Namenswiedergabe, wenn in geeigneter Weise sichergestellt ist, dass nur befugte Personen

die Bestätigung über die ordnungsgemäße Ausführung der jeweiligen Tätigkeiten vornehmen können.

(3) Die Aufzeichnungen über das Inverkehrbringen sind so zu ordnen, dass sie den unverzüglichen Rückruf des jeweiligen Produktes ermöglichen.

§ 11

Selbstinspektion und Lieferantenqualifizierung

(1) Um die Beachtung der Vorschriften dieser Verordnung sicherzustellen, müssen regelmäßig Selbstinspektionen nach einem im Voraus festgelegten Programm durchgeführt werden. Über die Selbstinspektionen und die anschließend ergriffenen Korrekturmaßnahmen müssen Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt werden.

(2) Die Qualifizierung von Lieferanten für Ausgangsstoffe und primäre und sekundäre Verpackungsmaterialien, die zur Arzneimittelherstellung eingesetzt werden, ist im Rahmen des QM-Systems des verarbeitenden Betriebs nach schriftlich festgelegtem Verfahren durchzuführen. Das Verfahren nach Satz 1 muss grundsätzlich die Durchführung von Überprüfungen vor Ort (Audits) durch hierzu ausreichend geschultes Personal des Arzneimittelherstellers vorsehen, soweit es sich um Hersteller von Wirkstoffen oder gegebenenfalls auch anderen kritischen Ausgangsmaterialien für die Arzneimittelherstellung handelt. Anstelle eigener Audits kann der Arzneimittelhersteller auf geeignete Kenntnisse Dritter zurückgreifen, sofern die Anforderungen für die Durchführung der Audits denen des eigenen QM-Systems entsprechen. Die Spezifikationen sollen die betriebsintern akzeptierten Hersteller und Lieferanten wiedergeben. Die Sätze 1 und 4 gelten entsprechend für kritische Ausgangsstoffe, die für die Wirkstoffherstellung eingesetzt werden.

Abschnitt 3

Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft

§ 12

Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung

(1) Der Verantwortungsbereich der sachkundigen Person ist nach Maßgabe von § 19 des Arzneimittelgesetzes schriftlich festzulegen. Die Aufgaben der Leitung der Herstellung und der

Leitung der Qualitätskontrolle sind ebenfalls schriftlich festzulegen. Zu den Aufgaben der Leitung der Herstellung gehören insbesondere

1. Sicherstellung, dass die Produkte vorschriftsmäßig hergestellt und gelagert werden,
2. Genehmigung der Herstellungsanweisung nach § 13 Abs. 1 und Sicherstellung, dass diese eingehalten wird,
3. Kontrolle der Wartung, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung für die Herstellung,
4. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen der Herstellungsverfahren durchgeführt werden und
5. Sicherstellung der erforderlichen anfänglichen und fortlaufenden Schulung des Personals, das im Bereich der Herstellung tätig ist.

Zu den Aufgaben der Leitung der Qualitätskontrolle gehören insbesondere

1. Billigung oder Zurückweisung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial und Zwischenprodukten,
2. Genehmigung von Spezifikationen, Anweisungen zur Probenahme und von Prüfanweisungen nach § 14 Abs. 1 sowie Sicherstellung, dass diese eingehalten werden,
3. Sicherstellung, dass alle erforderlichen Prüfungen durchgeführt wurden,
4. Zustimmung zur Beauftragung sowie Überwachung der Analysenlabors, die im Auftrag tätig werden,
5. Kontrolle der Wartung, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung für die Durchführung der Prüfungen,
6. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen der Prüfverfahren durchgeführt werden und
7. Sicherstellung der erforderlichen anfänglichen und fortlaufenden Schulung des Personals, das im Bereich der Prüfung tätig ist.

Die Leitung der Herstellung und die der Qualitätskontrolle muss entsprechend § 14 Abs. 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes über ausreichende fachliche Qualifikation und praktische Erfahrung verfügen. Die Leitung der Herstellung und die Leitung der Qualitätskontrolle muss, abgesehen von den Fällen des § 14 Abs. 2b des Arzneimittelgesetzes, von einander unabhängig sein.

(2) Soweit Fertigarzneimittel in den Verkehr gebracht werden, sind zusätzlich die Verantwortungsbereiche von Stufenplanbeauftragten nach Maßgabe des § 63a des Arzneimittelgesetzes und von Informationsbeauftragten nach Maßgabe des § 74a des Arzneimittelgesetzes festzulegen.

(3) Wer Arzneimittel oder Produkte menschlicher Herkunft herstellt oder einführt, ohne einer Erlaubnis nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes zu bedürfen, hat Personen

festzulegen, die für die Herstellung einschließlich der Freigabe, für die Lagerung und für die Qualitätskontrolle verantwortlich sind.

§ 13 **Herstellung**

- (1) Die Herstellungsvorgänge sind mit Ausnahme der Freigabe unter Verantwortung der Leitung der Herstellung nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Herstellungsanweisung) durchzuführen. Sie müssen in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgen.
- (2) Bei Arzneimitteln, die zugelassen oder registriert sind, muss die Herstellungsanweisung den Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen, bei Prüfpräparaten den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, entsprechen.
- (3) Zur Herstellung von Arzneimitteln sind nur Wirkstoffe und bestimmte Hilfsstoffe im Sinne von § 1 Abs. 1 Nr. 5 als Ausgangsstoffe zu verwenden, die gemäß der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden. Satz 1 gilt für die Herstellung von Prüfpräparaten entsprechend, wobei die Anforderungen an den Wirkstoff dem jeweiligen Entwicklungsstadium des Prüfpräparates anzupassen sind. Es dürfen nur Ausgangsstoffe und Arzneimittel verwendet werden, deren Qualität festgestellt und entsprechend kenntlich gemacht worden ist.
- (4) Durch räumliche oder zeitliche Trennung der einzelnen Herstellungsvorgänge oder durch andere geeignete technische oder organisatorische Maßnahmen ist Vorsorge zu treffen, dass Kreuzkontaminationen und Verwechslungen vermieden werden. Bei der Herstellung von Prüfpräparaten sind darüber hinaus besondere Vorsichtsmaßnahmen während und nach der Verblindung im Sinne von § 3 Abs. 10 der GCP-Verordnung einzuhalten.
- (5) Die zur Herstellung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Phasen eines Herstellungsverfahrens müssen regelmäßig revalidiert werden. Abweichend von Satz 1 ist bei Prüfpräparaten der Herstellungsprozess als Ganzes zu validieren, soweit dies angezeigt ist, wobei der Produktentwicklungsphase Rechnung zu tragen ist; kritische Prozessschritte sind stets zu validieren. Alle Schritte für die Auslegung und die Entwicklung des Herstellungsprozesses für das Prüfpräparat sind vollständig zu dokumentieren.

- (6) Es müssen angemessene und ausreichende Mittel für die Durchführung der Inprozesskontrollen zur Verfügung stehen.
- (7) Die Herstellung jeder Charge einschließlich ihrer Verpackung ist gemäß der Herstellungsanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Herstellungsprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Soweit das Produkt nicht in Chargen hergestellt wird, gilt Satz 1 entsprechend.
- (8) Im Herstellungsprotokoll ist von der Leitung der Herstellung mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Charge entsprechend der Herstellungsanweisung hergestellt und, soweit zutreffend, mit der vorgeschriebenen Packungsbeilage versehen wurde.

§ 14

Prüfung

- (1) Ausgangsstoffe und Endprodukte sowie erforderlichenfalls auch Zwischenprodukte, sind unter Verantwortung der Leitung der Qualitätskontrolle nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Prüfanweisung) zu prüfen. Die Prüfung muss in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis sowie den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgen. Die Sätze 1 und 2 gelten entsprechend für Behältnisse, äußere Umhüllungen, Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterialien sowie Packungsbeilagen.
- (2) Bei Arzneimitteln, die zugelassen oder registriert sind, muss die Prüfanweisung den Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen, bei Prüfpräparaten den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, entsprechen.
- (3) Die zur Prüfung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Prüfverfahren müssen regelmäßig dahingehend bewertet werden, ob sie noch valide sind und erforderlichenfalls revalidiert werden.
- (4) Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung in der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen. Die Leitung der Qualitätskontrolle hat im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist und das Produkt die erforderliche Qualität besitzt.

(5) Wurde die erforderliche Qualität festgestellt, sind die Produkte entsprechend kenntlich zu machen; bei zeitlicher Begrenzung der Haltbarkeit ist das Enddatum anzugeben.

(6) Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte, die den Anforderungen an die Qualität nicht genügen, sind als solche kenntlich zu machen und abzusondern. Über die weiteren Maßnahmen ist von dazu befugtem Personal zu entscheiden. Die Maßnahmen sind zu dokumentieren.

§ 15

Kennzeichnung

(1) Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt und keine Fertigarzneimittel oder Prüfpräparate sind, dürfen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn ihre Behältnisse und, soweit verwendet, die äußeren Umhüllungen nach § 10 Abs. 1 Nr. 1, 2, 4, 6 und 9 des Arzneimittelgesetzes in gut lesbarer Schrift, in deutscher Sprache und auf dauerhafte Weise gekennzeichnet sind.

(2) Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 2 Nr. 1a, 2 oder 3 des Arzneimittelgesetzes sind, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn ihre Behältnisse und, soweit verwendet, ihre äußeren Umhüllungen nach § 10 des Arzneimittelgesetzes gekennzeichnet sind. Die Angaben über die Darreichungsform, die Wirkstoffe und die Wartezeit können entfallen. Bei diesen Arzneimitteln sind auf dem Behältnis, oder, soweit verwendet, auf der äußeren Umhüllung oder einer Packungsbeilage zusätzlich anzugeben

1. die Anwendungsgebiete,
2. die Gegenanzeigen,
3. die Nebenwirkungen,
4. die Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.

(3) Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 2 Nr. 4 des Arzneimittelgesetzes sind, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn ihre Behältnisse und, soweit verwendet, ihre äußeren Umhüllungen nach § 10 Abs. 1, 2, 6, 8 und 9 des Arzneimittelgesetzes gekennzeichnet sind. Die Angaben über die Darreichungsform können entfallen. Die Wirkstoffe sind bei Arzneimitteln im Sinne des § 2 Abs. 2 Nr. 4 des Arzneimittelgesetzes nach Art und Menge anzugeben, soweit sie für die Funktion des Arzneimittels charakteristisch sind. Besteht das Fertigarzneimittel aus mehreren Teilen, so sind auf dem Behältnis und, soweit verwendet, auf der äußeren Umhüllung die Chargenbezeichnungen der einzelnen Teile anzugeben. Ist die Angabe der Wirkstoffe nach Art

und Menge auf dem Behältnis aus Platzmangel nicht möglich, so ist sie auf der äußeren Umhüllung oder, sofern auch dies aus Platzmangel nicht möglich ist, in einem dem Behältnis beigefügten Informationsblatt vorzunehmen.

(4) Bei Arzneimitteln, die der Zulassung oder Registrierung nicht bedürfen, entfällt die Angabe der Zulassungsnummer oder Registrierungsnummer.

§ 16

Freigabe zum Inverkehrbringen

(1) Die Freigabe einer Charge zum Inverkehrbringen darf von der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes, die mit dem Produkt und mit den für dessen Herstellung und Prüfung eingesetzten Verfahren vertraut ist, nur nach von ihr vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen nach Absatz 2 oder 3 Satz 2 vorgenommen werden.

(2) Die Freigabe darf nur erfolgen, wenn

1. das Herstellungsprotokoll und das Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind,
2. zusätzlich zu den analytischen Ergebnissen essenzielle Informationen wie die Herstellungsbedingungen und die Ergebnisse der Inprozesskontrollen berücksichtigt wurden,
3. die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen, einschließlich der Endverpackung, bestätigt hat und
4. bei zugelassenen oder registrierten Arzneimitteln die Übereinstimmung mit den Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen und bei Prüfpräparaten die Übereinstimmung mit den Unterlagen für die Genehmigung für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, vorliegt.

(3) Soweit verflüssigte medizinische Gase nach § 13 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes umgefüllt werden, ist abweichend von Absatz 2 nur das Lieferbehältnis des Tankfahrzeuges vor dem Inverkehrbringen freizugeben. Die Dokumentation zur Befüllung des Endbehältnisses ist der Leitung der Herstellung und der sachkundigen Person nachträglich unverzüglich vorzulegen und von diesen schriftlich zu bestätigen. Der in § 19 des Arzneimittelgesetzes definierte Verantwortungsbereich der sachkundigen Person bleibt unberührt.

(4) Sofern die Herstellung oder Qualitätskontrolle in mehreren Stufen, gegebenenfalls auch an unterschiedlichen Orten oder bei unterschiedlichen Herstellern ausgeführt wird oder die komplette Herstellung mit Ausnahme der Freigabe in anderen Betrieben und Einrichtungen erfolgt, kann die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes die von anderen sachkundigen Personen vorgenommenen Bestätigungen über die Teilherstellungsstufen oder Prüfungen innerhalb eines von ihr anerkannten Qualitätssystems zur Entscheidung über die Freigabe der Fertigproduktcharge heranziehen. Sie ist für die Freigabe zum Inverkehrbringen der Charge insgesamt persönlich verantwortlich. Satz 1 gilt entsprechend für Bestätigungen, die von sachkundigen Personen nach Artikel 48 der Richtlinie 2001/83/EG oder Artikel 52 der Richtlinie 2001/82/EG vorgelegt werden.

(5) In den Fällen des Absatzes 4 hat sich die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes durch persönliche Kenntnisnahme oder durch Bestätigung anderer ausreichend sachkundiger und geeigneter Personen davon zu überzeugen, dass der Hersteller in der Lage ist, in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis und entsprechend der Herstellungs- und Prüfanweisung herzustellen und zu prüfen. Die Herstellung muss in einem Land, das nicht Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist, nachweislich nach Standards erfolgen, die den von der Europäischen Gemeinschaft festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis zumindest gleichwertig sind. Der Hersteller muss für die Durchführung der jeweiligen Tätigkeit nach nationaler Regelung befugt sein.

(6) Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes kann sich in Fällen kurzfristiger Verhinderung, insbesondere durch Krankheit oder Urlaub, nur von Personen vertreten lassen, die über die Sachkenntnis nach § 15 des Arzneimittelgesetzes verfügen. Absatz 1 Satz 2 gilt entsprechend.

(7) Der Inhaber einer Erlaubnis nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes hat der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes die Durchführung ihrer Aufgabe zu ermöglichen und ihr insbesondere alle erforderlichen Mittel zur Verfügung zu stellen.

§ 17

Inverkehrbringen und Einfuhr

(1) Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes hergestellt und geprüft wurden, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß § 16 freigegeben wurden. Soweit die Arzneimittel, Blutprodukte und anderen Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbracht oder eingeführt wurden,

darf die Freigabe nach § 16 zum Inverkehrbringen nur erfolgen, wenn die Herstellung in einem Betrieb durchgeführt wurde, der dafür nach dem jeweiligen nationalen Recht befugt ist, und die Prüfung nach § 14 im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes durchgeführt wurde. Die Prüfung soll neben der vollständigen qualitativen und quantitativen Analyse, insbesondere der Wirkstoffe, auch alle sonstigen Überprüfungen erfassen, die erforderlich sind, um die jeweilige Produktqualität zu gewährleisten. Satz 2 gilt nicht für Prüfpräparate.

(2) Bei einem Verbringen aus einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes kann von der Prüfung nach Absatz 1 abgesehen werden, wenn die Prüfung in dem Mitgliedstaat oder in dem anderen Vertragsstaat nach den dort geltenden Rechtsvorschriften durchgeführt und die von der sachkundigen Person nach Artikel 48 der Richtlinie 2001/83/EG oder nach Artikel 52 der Richtlinie 2001/82/EG unterzeichneten Kontrollberichte beigelegt wurden.

(3) Bei einer Einfuhr aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, kann von der Prüfung nach Absatz 1 abgesehen werden, wenn die Voraussetzungen nach § 72a Satz 1 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes, bei Blutprodukten, die keine Arzneimittel sind und bei Produkten menschlicher Herkunft auch nach § 72a Satz 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes erfüllt sind oder die Prüfung schon in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union durchgeführt wurde und entsprechende Kontrollberichte übermittelt wurden.

(4) Sofern Prüfpräparate, die in einem Land hergestellt wurden, das nicht Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist und für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Herkunftsland vorliegt, in einer klinischen Prüfung als Vergleichspräparate eingesetzt werden sollen, trägt die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes die Verantwortung dafür, dass jede Herstellungscharge allen erforderlichen Prüfungen unterzogen wurde, um die Qualität der Präparate gemäß den Genehmigungsunterlagen für die klinische Prüfung, in der sie zur Anwendung kommen, zu bestätigen. Satz 1 gilt auch dann, wenn der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes keine Unterlagen erhältlich sind, die bestätigen, dass jede Produktionscharge nach Standards hergestellt wurde, die den von der Gemeinschaft festgelegten Standards der Guten Herstellungspraxis mindestens gleichwertig sind.

(5) Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat gemäß § 19 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes in einem fortlaufenden Register oder einem hierfür vorgesehenen vergleichbaren Dokument für jede Arzneimittelcharge die Einhaltung der Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und der vorliegenden Verordnung zu bescheinigen, bevor die Charge in

den Verkehr gebracht wird. Sofern anschließend Chargen zurückgerufen werden, ist dies in dem Register oder einem vergleichbaren Dokument zu vermerken.

(6) Soweit durch Rechtsvorschrift nichts anderes zugelassen ist, dürfen Fertigarzneimittel nur an Betriebe und Einrichtungen geliefert werden, die über eine Erlaubnis nach den §§ 13, 52a oder 72 des Arzneimittelgesetzes verfügen oder zur Abgabe an den Endverbraucher befugt sind oder an andere Einrichtungen oder Personen, die gemäß § 47 des Arzneimittelgesetzes Arzneimittel beziehen dürfen. Satz 1 gilt entsprechend für Betriebe, die im Besitz einer Erlaubnis nach Artikel 40 oder einer Genehmigung nach Artikel 77 der Richtlinie 2001/83/EG oder einer Erlaubnis nach Artikel 44 oder einer Genehmigung nach Artikel 65 der Richtlinie 2001/82/EG sind. Den Lieferungen sind ausreichende Unterlagen beizufügen, aus denen insbesondere das Datum der Auslieferung, die Bezeichnung und Menge des Arzneimittels sowie Name und Anschrift des Lieferanten und des Empfängers hervorgehen. Im Falle der Lieferung an Betriebe und Einrichtungen, die entsprechend Satz 1 oder Satz 2 über eine Erlaubnis oder eine Genehmigung verfügen, muss zusätzlich die Chargenbezeichnung des jeweiligen Arzneimittels angegeben werden. Darüber hinaus muss unter Angabe der ausstellenden Behörde und des Ausstellungsdatums bestätigt werden, dass der Lieferant über eine Erlaubnis nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes verfügt. Die Verpflichtung zur zusätzlichen Angabe der Chargenbezeichnung gilt auch

1. bei der Abgabe von Arzneimitteln an Krankenhausapotheken und krankenhauseversorgende Apotheken für die Zwecke der Belieferung von Krankenhäusern,
2. im Falle von Blutzubereitungen, Sera aus menschlichem Blut und Zubereitungen aus anderen Stoffen menschlicher Herkunft sowie gentechnisch hergestellten Blutbestandteilen, die fehlende Blutbestandteile ersetzen, auch bei Lieferung an Betriebe und Einrichtungen zur Abgabe an den Endverbraucher sowie
3. bei Abgabe von zur Anwendung bei Tieren bestimmten verschreibungspflichtigen Arzneimitteln.

§ 18

Rückstellmuster

(1) Die für die Freigabe nach § 16 verantwortliche sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat sicherzustellen, dass Rückstellmuster von jeder Charge eines Fertigarzneimittels in ausreichender Menge zum Zwecke einer gegebenenfalls erforderlichen analytischen Nachtestung und zum Nachweis der Kennzeichnung einschließlich der Packungsbeilage mindestens ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums hinaus aufbewahrt

werden. Wenn der Betrieb, in dem die Freigabe erfolgt, nicht gleichzeitig der pharmazeutische Unternehmer ist, oder wenn mehr als ein Betrieb in die Herstellung einer Charge involviert ist, ist die Verantwortlichkeit für die Rückstellmusterlagerung im Sinne des § 9 vertraglich zu regeln. Für den Fall einer Schließung des Betriebs, in dem die Rückstellmusterlagerung erfolgt, hat der pharmazeutische Unternehmer Vorsorge zu treffen, dass die Rückstellmuster während des gesamten Aufbewahrungszeitraums nach Satz 1 vorgehalten werden. Sofern eine Charge in zwei oder mehreren Arbeitsgängen endgültig verpackt wird, ist grundsätzlich jeweils mindestens ein Rückstellmuster pro Verpackungsvorgang aufzubewahren. Bei parallel importierten oder parallel vertriebenen Arzneimitteln findet Satz 4 nur Anwendung, sofern deren Sekundärverpackung zum Zwecke der Änderung der Kennzeichnung oder der Packungsbeilage geöffnet wird. Bei Arzneimitteln, deren Herstellung für den Einzelfall oder in kleinen Mengen erfolgt und deren Lagerung besondere Probleme bereitet, kann die zuständige Behörde Ausnahmen über die Muster und ihre Aufbewahrung zulassen.

(2) Die für die Freigabe nach § 16 verantwortliche sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat sicherzustellen, dass Rückstellmuster von jeder Charge der für die Arzneimittelherstellung verwendeten Ausgangsstoffe mindestens zwei Jahre nach Freigabe der unter Verwendung dieser Ausgangsstoffe hergestellten Arzneimittel aufbewahrt werden, es sei denn, in den Zulassungsunterlagen ist eine kürzere Haltbarkeit angegeben. Satz 1 gilt nicht für Lösungsmittel, Gase und Wasser. Absatz 1 Satz 6 findet entsprechende Anwendung.

(3) Abweichend von Absatz 1 hat die für die Freigabe nach § 16 verantwortliche sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes sicherzustellen, dass von Prüfpräparaten sowie deren Kennzeichnungs- und bedruckte Verpackungsmaterialien ausreichende Muster jeder Herstellungscharge mindestens zwei Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufbewahrt werden. Soweit Angaben nach § 5 der GCP-Verordnung in Begleitdokumenten gemacht werden, sind auch die Muster dieser Begleitdokumente für jede Charge aufzubewahren.

(4) Die Aufbewahrung der Rückstellmuster eines Fertigarzneimittels nach Absatz 1 muss im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes erfolgen. Von Satz 1 kann abgesehen werden, wenn die Rückstellmuster in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum gelagert werden.

§ 19

Beanstandungen und Rückruf

- (1) Der oder die Stufenplanbeauftragte ist dafür verantwortlich, dass alle bekannt gewordenen Meldungen über Arzneimittelrisiken nach schriftlich festgelegtem Verfahren gesammelt sowie alle Beanstandungen systematisch aufgezeichnet werden. Dabei ist die sofortige Überprüfung der Meldungen unverzüglich zu veranlassen und daraufhin zu bewerten, ob ein Arzneimittelrisiko vorliegt, wie schwerwiegend es ist und welche Maßnahmen zur Risikoabwehr geboten sind. Die notwendigen Maßnahmen sind zu koordinieren und der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes zur Kenntnis zu bringen, damit diese erforderlichenfalls die ihrerseits notwendigen Maßnahmen ergreifen kann, insbesondere, wenn es sich um ein Qualitätsproblem handeln könnte. Die Wirksamkeit der Verfahren ist regelmäßig zu überprüfen.
- (2) Der oder die Stufenplanbeauftragte hat die zuständige Behörde über jeden Mangel, der zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führen könnte, unverzüglich zu unterrichten und dabei auch mitzuteilen, in welche Staaten das Arzneimittel verbracht oder ausgeführt wurde. Darüber hinaus ist die Behörde auch über jeden begründeten Verdacht einer Arzneimittelfälschung unverzüglich zu unterrichten.
- (3) Der oder die Stufenplanbeauftragte hat die nach dem Arzneimittelgesetz bestehenden Anzeigepflichten zu erfüllen, soweit sie Arzneimittelrisiken betreffen. Die Meldeverpflichtungen nach § 14 der GCP-Verordnung bleiben unberührt.
- (4) Absatz 1 gilt für Prüfpräparate entsprechend. Der oder die Stufenplanbeauftragte ist dafür verantwortlich, dass in Zusammenarbeit mit dem Sponsor Beanstandungen systematisch aufgezeichnet, überprüft und wirkungsvolle systematische Vorkehrungen getroffen werden, damit eine weitere Anwendung der Prüfpräparate verhindert werden kann, sofern dies notwendig ist. Jeder Mangel, der zu einem Rückruf oder zu einer ungewöhnlichen Einschränkung des Vertriebs führen könnte, ist zu dokumentieren und zu untersuchen und die zuständige Behörde unverzüglich davon zu unterrichten und dabei auch mitzuteilen, an welche Prüfstellen innerhalb oder außerhalb des Geltungsbereiches des Arzneimittelgesetzes das Prüfpräparat ausgeliefert wurde. Sofern das Prüfpräparat ein zugelassenes Arzneimittel ist, muss der oder die Stufenplanbeauftragte in Zusammenarbeit mit dem Sponsor den Zulassungsinhaber über jeden Mangel informieren, der mit dem zugelassenen Arzneimittel in Verbindung stehen kann.
- (5) Über den Inhalt der Meldungen, die Art der Überprüfung und die dabei gewonnenen Erkenntnisse, das Ergebnis der Bewertung, die koordinierten Maßnahmen und die Benachrichtigungen hat der oder die Stufenplanbeauftragte Aufzeichnungen zu führen.
- (6) Der oder die Stufenplanbeauftragte soll von den Verkaufs- oder Vertriebseinheiten unabhängig sein und kann sich nur von Personen vertreten lassen, die über die Sachkenntnis

nach § 63a Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes verfügen und muss im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes oder in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union ansässig sein.

(7) Soweit ein pharmazeutischer Unternehmer andere als die in § 63a Abs. 1 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes genannten Produkte in den Verkehr bringt, hat er eine entsprechende Person mit der Wahrnehmung der Aufgaben des oder der Stufenplanbeauftragten zu beauftragen. Die entsprechend beauftragte Person ist für die Einhaltung der Verpflichtungen nach den Absätzen 1 bis 5 verantwortlich.

(8) Der pharmazeutische Unternehmer hat dafür zu sorgen, dass alle im Betrieb eingehenden Meldungen über Arzneimittelrisiken und Beanstandungen sowie Informationen für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels unverzüglich dem oder der Stufenplanbeauftragten oder der nach Absatz 7 Satz 1 entsprechend beauftragten Person mitgeteilt werden.

§ 20

Aufbewahrung der Dokumentation

(1) Alle Aufzeichnungen über den Erwerb, die Herstellung einschließlich der Freigabe, die Prüfung, Lagerung, das Verbringen in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes, die Einfuhr oder die Ausfuhr, das Inverkehrbringen einschließlich der Auslieferung sowie Aufzeichnungen über die Tierhaltung und Aufzeichnungen der mit dem Stufenplan beauftragten oder der nach § 19 Abs. 7 Satz 1 entsprechend beauftragten Person sind vollständig und mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren. Die Aufbewahrung muss in einem geeigneten Bereich der von der Erlaubnis nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes erfassten Räume erfolgen. Die Zugriffsberechtigung zu den Aufzeichnungen nach Satz 1 ist durch geeignete Maßnahmen auf dazu befugte Personen einzuschränken. Für den Fall einer Schließung des Hersteller- oder Prüfbetriebs, in dem die Aufbewahrung der Dokumentation nach Satz 1 erfolgt, hat der pharmazeutische Unternehmer Vorsorge zu treffen, dass die Dokumentation während der gesamten Aufbewahrungszeit vorgehalten wird.

(2) Abweichend von Absatz 1 sind bei Blutzubereitungen, Sera aus menschlichem Blut und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit Aufzeichnungen mit Angaben

1. zur Identifizierung der Spendeinrichtung,
2. zur Identifizierung des Spenders,

3. über die Bezeichnung des Arzneimittels,
4. zur Chargenbezeichnung,
5. zur Gewinnung der Spende (Jahr, Monat, Tag),
6. zum Datum der Abgabe und
7. über den Namen oder die Firma des Empfängers

in lesbarer Form in einem geeigneten Speichermedium mindestens 30 Jahre aufzubewahren oder zu speichern. Die Angaben müssen gelöscht werden, wenn die Aufbewahrung oder Speicherung nicht mehr erforderlich ist. Werden die Aufzeichnungen länger als 30 Jahre aufbewahrt oder gespeichert, sind sie zu anonymisieren.

(3) Aufzeichnungen zu Gewebezubereitungen sind abweichend von Absatz 1, soweit zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit erforderlich, mindestens 30 Jahre nach der klinischen Verwendung der Arzneimittel aufzubewahren. Die Rückverfolgbarkeit muss auch andere Produkte und Materialien einschließen, die im Herstellungsverfahren mit den Produkten menschlicher Herkunft oder den Arzneimitteln in Berührung gekommen sind und Auswirkungen auf deren Qualität und Sicherheit haben können.

(4) Absatz 1 gilt bei Prüfpräparaten mit der Maßgabe, dass die Unterlagen mindestens fünf Jahre nach Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, aufzubewahren sind.

Abschnitt 4

Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft

§ 21

Organisationsstruktur

(1) Das QM-System nach § 3 muss insbesondere die Organisationsstruktur sowie die Verfahren, Prozesse und alle Aktivitäten umfassen, die notwendig sind, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff die vorgesehenen Spezifikationen für Qualität und Reinheit erfüllt. Es muss mindestens eine Qualitätssicherungseinheit aufweisen, die von der Produktion unabhängig ist. Die Qualitätssicherungseinheit muss in alle qualitätsbezogenen Angelegenheiten einbezogen werden.

(2) Soweit Wirkstoffe hergestellt oder eingeführt werden, die der Erlaubnispflicht nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, findet § 12 Abs. 1 Anwendung.

(3) Wer Wirkstoffe herstellt oder einführt, ohne einer Erlaubnis nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes zu bedürfen, hat die zur Freigabe von Zwischenprodukten und Wirkstoffen berechtigten Personen entsprechend festzulegen.

§ 22

Herstellung

(1) Die Herstellungsvorgänge einschließlich der Inprozesskontrollen sind nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Herstellungsanweisung) und in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis durchzuführen.

(2) Bei der nach § 13 des Arzneimittelgesetzes erlaubnispflichtigen Wirkstoffherstellung ist die Leitung der Herstellung verantwortlich für die Genehmigung der Herstellungsanweisung, soweit nicht die Freigabe betroffen ist. In anderen Betrieben und Einrichtungen ist es die Qualitätssicherungseinheit.

(3) Es dürfen nur Ausgangs- oder Zwischenprodukte verwendet werden, deren Qualität festgestellt und entsprechend kenntlich gemacht worden ist.

(4) Durch räumliche oder zeitliche Trennung der einzelnen Herstellungsvorgänge oder durch andere geeignete technische oder organisatorische Maßnahmen ist Vorsorge zu treffen, dass Kreuzkontaminationen und Verwechslungen vermieden werden.

(5) Die zur Herstellung angewandten Verfahren sind, soweit diese kritisch für die Qualität oder Reinheit des Wirkstoffs sind, nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren. Kritische Phasen eines Herstellungsverfahrens sind regelmäßig zu revalidieren.

(6) Die Herstellung jeder Charge einschließlich ihrer Verpackung ist gemäß der Herstellungsanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Herstellungsprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung in der Spezifikation sind zu dokumentieren und zu bewerten; kritische Abweichungen sind zu untersuchen. Soweit der Wirkstoff nicht in Chargen hergestellt wird, gelten die Sätze 1 und 2 entsprechend.

(7) Im Herstellungsprotokoll ist in Betrieben und Einrichtungen, die der Erlaubnispflicht nach § 13 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, von der Leitung der Herstellung mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Charge entsprechend der Herstellungsanweisung hergestellt wurde. In anderen Betrieben und Einrichtungen sind eine oder mehrere

entsprechende Personen festzulegen, die für die Überprüfung der Protokolle auf Vollständigkeit und Richtigkeit verantwortlich sind.

§ 23 Prüfung

- (1) Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Wirkstoffe sind nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen (Prüfanweisung) und in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis zu prüfen. Satz 1 gilt entsprechend für Behältnisse, Packmittel und Kennzeichnungsmaterial der Wirkstoffe.
- (2) Bei Wirkstoffen, deren Herstellung einer Erlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes bedarf, ist die Leitung der Qualitätskontrolle verantwortlich für die Genehmigung der Prüfanweisung. In anderen Betrieben und Einrichtungen ist es die Qualitätssicherungseinheit.
- (3) Die für die Prüfung angewandten Verfahren sind nach dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik zu validieren, soweit sie nicht in einem Arzneibuch oder einem vergleichbaren Regelwerk aufgeführt sind. Kritische Prüfverfahren müssen regelmäßig dahingehend bewertet werden, ob sie noch valide sind und erforderlichenfalls revalidiert werden.
- (4) Die Prüfung ist gemäß der Prüfanweisung nach Absatz 1 durchzuführen und vollständig zu protokollieren (Prüfprotokoll). Alle Abweichungen im Prozess und von der Festlegung in der Spezifikation sind zu dokumentieren und gründlich zu untersuchen.
- (5) In Betrieben und Einrichtungen, die einer Erlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes bedürfen, hat die Leitung der Qualitätskontrolle im Prüfprotokoll mit Datum und Unterschrift zu bestätigen, dass die Prüfung entsprechend der Prüfanweisung durchgeführt worden ist und das Produkt die erforderliche Qualität besitzt. In anderen Betrieben und Einrichtungen sind entsprechende Verantwortlichkeiten festzulegen.
- (6) Wurde die erforderliche Qualität festgestellt, sind die Wirkstoffe entsprechend kenntlich zu machen; bei zeitlicher Begrenzung der Haltbarkeit ist das Enddatum anzugeben. Sofern angezeigt, kann anstelle des Verfalldatums auch ein Nachprüfdatum angegeben werden.
- (7) Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Wirkstoffe, die den Anforderungen an die Qualität nicht genügen, sind als solche kenntlich zu machen und abzusondern. Über die

weiteren Maßnahmen ist von dazu befugtem Personal zu entscheiden. Die Maßnahmen sind zu dokumentieren.

§ 24

Kennzeichnung

- (1) Die Kennzeichnung der Zwischenprodukte und Wirkstoffe ist nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen und in Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis durchzuführen. Bei der nach § 13 des Arzneimittelgesetzes erlaubnispflichtigen Wirkstoffherstellung ist die Leitung der Herstellung verantwortlich für die Genehmigung der Anweisung und Verfahrensbeschreibung. In anderen Betrieben und Einrichtungen ist es die Qualitätssicherungseinheit.
- (2) Zwischenprodukte und Wirkstoffe sind vor ihrem Inverkehrbringen auf ihren Behältnissen und, soweit verwendet, ihren äußeren Umhüllungen, in gut lesbarer Schrift, und auf dauerhafte Weise mindestens wie folgt zu kennzeichnen:
1. Name oder Firma und zusätzlich Anschrift des Herstellers,
 2. Bezeichnung oder Identifizierungscode des Produkts, soweit möglich auch seines Reinheitsgrades; soweit zutreffend, Referenz zu einem Arzneibuch und internationale Kurzbezeichnung der Weltgesundheitsorganisation,
 3. Inhalt nach Gewicht oder Rauminhalt; sind biologische Einheiten oder andere Angaben zur Wertigkeit wissenschaftlich gebräuchlich, so sind diese zu verwenden,
 4. Chargenbezeichnung oder, soweit das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff nicht in Chargen hergestellt wird, das Herstellungsdatum,
 5. Verfalldatum oder Nachtestdatum,
 6. besondere Transport- oder Lagerbedingungen, soweit für die Aufrechterhaltung der Qualität des Wirkstoffs oder Stoffs erforderlich,
 7. bei gentechnologisch gewonnenen Wirkstoffen die Bezeichnung des bei der Herstellung verwendeten gentechnisch veränderten Mikroorganismus oder die Zelllinie und
 8. bei Wirkstoffen mikrobieller oder tierischer Herkunft die Herkunft des Ausgangsmaterials.

Sofern das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff nachträglich von einem anderen Betrieb als dem Originalhersteller umgefüllt, umverpackt oder umgekennzeichnet wurde, ist zusätzlich der

Name oder die Firma und die Anschrift dieses Betriebes sowie die neue Chargenbezeichnung auf dem Behältnis und, soweit verwendet, der äußeren Umhüllung des Zwischenprodukts oder des Wirkstoffs anzugeben. Die Angaben sind in deutscher Sprache zu machen, sofern das Zwischenprodukt oder der Wirkstoff im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in den Verkehr gebracht wird. Weitere Angaben sind zulässig, soweit sie den deutschen Angaben nicht widersprechen. Die Sätze 2 bis 4 finden keine Anwendung, sofern es sich um Tätigkeiten im Einzelfall handelt, die aufgrund einer Beschädigung des Originalbehältnisses oder seiner Verpackung erforderlich sind.

§ 25

Freigabe zum Inverkehrbringen

- (1) Die Freigabe zum Inverkehrbringen darf nur nach vorher erstellten schriftlichen Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen nach Absatz 3 oder 4 Satz 1 von Personen vorgenommen werden, die mit den Produkten und mit den für deren Herstellung und Prüfung eingesetzten Verfahren vertraut sind.
- (2) In Betrieben und Einrichtungen, die der Erlaubnispflicht nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, ist die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes verantwortlich für die Freigabe; § 16 Abs. 1, 4, 5, 7 und 8 findet entsprechende Anwendung. In anderen Betrieben und Einrichtungen ist es die Qualitätssicherungseinheit; die zur Freigabe berechtigten Personen sind schriftlich festzulegen.
- (3) Die Freigabe nach Absatz 1 darf nur erfolgen, wenn das Herstellungsprotokoll und das Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind, zusätzlich zu den analytischen Ergebnissen essenzielle Informationen wie die Herstellungsbedingungen, die Ergebnisse der Inprozesskontrollen berücksichtigt wurden und die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen bestätigt hat.
- (4) Bei Zwischenprodukten und Wirkstoffen, die ausschließlich umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden, darf die Freigabe nach Absatz 1 nur erfolgen, wenn
 1. mindestens die Identität dieser Produkte festgestellt wurde und darüber ein ordnungsgemäß unterzeichnetes Prüfprotokoll vorliegt,
 2. über das Umfüllen, Abfüllen, Abpacken und Kennzeichnen ein ordnungsgemäß unterzeichnetes Herstellungsprotokoll vorliegt,

3. alle erforderlichen qualitäts- oder zulassungsbezogenen Informationen vom Originalhersteller und, sofern zutreffend, weiterer Hersteller der Wirkstoffe oder Zwischenprodukte, einschließlich der Analysenzertifikate vorliegen,
4. ausreichende Kenntnisse über den Originalhersteller und sofern zutreffend, weiterer Hersteller und deren Qualitätsmanagementsystem vorliegen und
5. die Rückverfolgbarkeit bis zum Originalhersteller des Produktes gewährleistet wird.

Wenn die Zwischenprodukte oder Wirkstoffe in Primärbehältnisse anderen als des ursprünglichen Materials gefüllt oder gepackt werden, ist das vom Originalhersteller vorgegebene Verfalldatum oder das Nachtestdatum anhand von zusätzlichen Stabilitätsdaten zu überprüfen und erforderlichenfalls entsprechend anzupassen.

§ 26

Inverkehrbringen und Einfuhr

(1) Wirkstoffe, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes hergestellt und geprüft wurden, oder die in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verbracht oder eingeführt wurden, dürfen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß § 25 freigegeben wurden. Die §§ 72 und 72a Abs. 1 und 2 des Arzneimittelgesetzes bleiben unberührt.

(2) Alle qualitäts- oder zulassungsbezogenen Informationen, einschließlich der Analysenzertifikate und des Namens oder der Firma und der Anschrift des Originalherstellers sind dem Empfänger des Wirkstoffs oder Zwischenprodukts mitzuteilen. Soweit wesentliche, insbesondere sicherheitsrelevante Informationen über den Wirkstoff oder die Zwischenprodukte vom Empfänger erhalten werden, sind diese an den Wirkstoff- oder ZwischenproduktHersteller unverzüglich weiterzuleiten.

(3) Die Absätze 1 und 2 gelten nicht, soweit die Wirkstoffe ausschließlich zum Zwecke der Ausfuhr in Länder, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder Vertragsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums sind, eingeführt und ohne Herstellungsschritte im Sinne des Artikels 46a Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG oder des Artikels 50a Abs. 1 der Richtlinie 2001/82/EG ausgeführt werden (Transit).

§ 27

Rückstellmuster

- (1) Von jeder Wirkstoffcharge sind ordnungsgemäß gekennzeichnete Muster in einem geeigneten Behältnis und in ausreichender Menge aufzubewahren. Satz 1 gilt auch in den Fällen des ausschließlichen Umfüllens, Abfüllens, Abpackens und Kennzeichnens. Bei Wirkstoffen, deren Herstellung für den Einzelfall oder in kleinen Mengen erfolgt oder deren Lagerung besondere Probleme bereitet, kann die zuständige Behörde Ausnahmen über die Muster und ihre Aufbewahrung zulassen.
- (2) Soweit für den Wirkstoff ein Verfalldatum festgelegt worden ist, sind die Muster nach Absatz 1 mindestens ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums, aber mindestens drei Jahre über den vollständigen Vertrieb der Charge hinaus aufzubewahren.
- (3) Von Wirkstoffen, für die anstelle des Verfalldatums ein Nachtestdatum festgelegt wurde, sind Muster gemäß Absatz 1 mindestens drei Jahre über den vollständigen Vertrieb der Charge hinaus aufzubewahren.

§ 28

Beanstandungen und Rückruf

- (1) Alle qualitätsbezogenen Beanstandungen sind in Betrieben und Einrichtungen, die Wirkstoffe im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes herstellen oder in den Geltungsbereich des Gesetzes verbringen oder einführen, von der Qualitätssicherungseinheit nach schriftlich festgelegtem Verfahren zu dokumentieren, zu untersuchen und zu bewerten. Soweit erforderlich, ist auch der Originalhersteller über die Beanstandungen zu informieren.
- (2) Sofern der Verdacht besteht, dass es sich um einen schwerwiegenden Mangel handelt, ist die Notwendigkeit eines Rückrufs nach schriftlich festgelegtem Verfahren zu prüfen. Die Voraussetzungen, unter denen ein Produktrückruf in Betracht zu ziehen ist, sowie das Rückrufverfahren selbst sind schriftlich festzulegen. Im Falle einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Situation sind die zuständige Behörde sowie die betroffenen Arzneimittelhersteller oder anderen Empfänger, an die der Wirkstoff geliefert wurde, unverzüglich zu informieren.
- (3) Über den Inhalt der Meldungen, die Art der Überprüfung und die dabei gewonnenen Erkenntnisse, das Ergebnis der Bewertung, die Maßnahmen und die Benachrichtigungen sind Aufzeichnungen zu führen.

§ 29

Aufbewahrung der Dokumentation

(1) Alle Aufzeichnungen über den Erwerb, die Herstellung einschließlich der Freigabe, die Laborkontrollen, die Lagerung, das Verbringen in den oder aus dem Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes, die Einfuhr oder Ausfuhr und das Inverkehrbringen einschließlich der Auslieferung sowie über die Tierhaltung und die Aufzeichnungen nach § 28 sind vollständig und mindestens ein Jahr über den Ablauf des Verfalldatums hinaus, jedoch nicht weniger als fünf Jahre aufzubewahren.

(2) Abweichend von Absatz 1 sind die Aufzeichnungen bei Wirkstoffen, für die anstelle des Verfalldatums ein Nachtestdatum festgelegt wurde, mindestens drei Jahre über das vollständige Inverkehrbringen der Charge durch den Hersteller hinaus aufzubewahren.

(3) Zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit der im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes hergestellten oder in den oder aus dem Geltungsbereich des Gesetzes verbrachten oder der in den Geltungsbereich des Gesetzes eingeführten oder ausgeführten Wirkstoffe oder Zwischenprodukte sind zusätzlich zu allen Analysenzertifikaten, einschließlich derer des Originalherstellers, Unterlagen aufzubewahren, die mindestens Angaben aufweisen über:

1. die Bezeichnung des Wirkstoffs oder Zwischenprodukts, einschließlich der Chargenbezeichnung des Originalherstellers, und, soweit zutreffend, weiterer Hersteller,
2. den Namen oder die Firma und die Anschrift des Originalherstellers, und soweit zutreffend, weiterer Hersteller,
3. den Transport und Vertrieb,
4. den Namen oder die Firma und die Anschrift der Empfänger.

Abschnitt 5 Sondervorschriften

§ 30

Ergänzende Regelungen für Fütterungsarzneimittel

(1) Zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln dürfen nur Mischfuttermittel verwendet werden, die den futtermittelrechtlichen Vorschriften entsprechen und kein Kokzidiostatikum enthalten.

(2) § 3 Abs. 2 ist mit der Maßgabe anzuwenden, dass die sich nach dem Stand der Wissenschaft ergebenden Besonderheiten von Fütterungsarzneimitteln zu berücksichtigen sind. Der Hersteller hat dafür Sorge zu tragen, dass das Fütterungsarzneimittel keine nach dem Stand der Technik vermeidbaren Kontaminationen mit pharmakologisch wirksamen Stoffen enthält und die Arzneimittel-Vormischung in vorgeschriebener Menge und in homogener und stabiler Verteilung enthält und ordnungsgemäß abgegeben wird. Die Beförderung darf nur dann in Tankwagen oder ähnlichen Behältnissen erfolgen, wenn diese geeignet sind und vor jeder erneuten Benutzung nach den allgemein anerkannten Regeln der Technik so gereinigt wurden, dass eine unerwünschte Beeinflussung oder Kontamination des Fütterungsarzneimittels vermieden wird. Werden Fütterungsarzneimittel in Tankwagen oder ähnlichen Behältnissen befördert, so genügt es, wenn die nach den §§ 10 und 11 des Arzneimittelgesetzes sowie die nach Absatz 5 erforderlichen Angaben in mitgeführten, für den Tierhalter bestimmten Begleitpapieren enthalten sind.

(3) § 14 findet auf Fütterungsarzneimittel mit der Maßgabe Anwendung, dass die Prüfung stichprobenweise durchgeführt werden kann. Dabei ist mindestens die Prüfung der Homogenität und die Prüfung auf Kontamination mit pharmakologisch wirksamen Stoffen durchzuführen. Von einer darüber hinaus gehenden Prüfung kann abgesehen werden, wenn sich keine Anhaltspunkte ergeben haben, die Zweifel an der einwandfreien Beschaffenheit des Fütterungsarzneimittels begründen. Bei der zur Herstellung des Fütterungsarzneimittels verwendeten Arzneimittel-Vormischung darf von einer über die sensorische Prüfung hinaus gehenden Prüfung abgesehen werden, wenn sich keine Anhaltspunkte ergeben haben, die Zweifel an der einwandfreien Beschaffenheit der Arzneimittel-Vormischung begründen. Hinsichtlich der Prüfung des verwendeten Mischfuttermittels gelten die futtermittelrechtlichen Vorschriften.

(4) § 12 Abs. 1 Satz 3 gilt nicht für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln.

(5) Unbeschadet sonstiger Vorschriften über die Kennzeichnung dürfen Fütterungsarzneimittel nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie durch das deutlich sichtbare Wort „Fütterungsarzneimittel“ gekennzeichnet sowie mit der Angabe darüber versehen sind, zu welchem Prozentsatz sie den Futterbedarf zu decken bestimmt sind.

(6) Abweichend von § 16 kann in Fällen kurzfristiger Verhinderung an Stelle der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes eine beauftragte Person, die über ausreichende Ausbildung und Kenntnisse verfügt, Fütterungsarzneimittel vorläufig für das

Inverkehrbringen freigeben. Diese vorläufige Freigabe ist nachträglich der sachkundigen Person, die auch in diesem Falle neben der beauftragten Person die Verantwortung für die Freigabe trägt, vorzulegen und von dieser schriftlich zu bestätigen. Die sachkundige Person hat unmittelbar im Anschluss an die Bestätigung den Eintrag nach § 17 Abs. 5 durchzuführen.

(7) Abweichend von § 18 Abs. 1 müssen Muster von jeder Charge mindestens sechs Monate über den Ablauf des Verfalldatums hinaus aufbewahrt werden. Sie sind in gut lesbarer Schrift und auf dauerhafte Weise mit dem Herstellungsdatum, der Bezeichnung der Arzneimittel-Vormischung sowie der Chargennummer zu kennzeichnen.

(8) Die für die Abgabe von Fütterungsarzneimitteln erforderliche tierärztliche Verschreibung muss in vier Ausfertigungen (Original und drei Durchschriften), die dem Muster der Anlage 1 der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken in der Fassung der Bekanntmachung vom 27. März 1996 (BGBl. I S. 554) die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom [einsetzen: Datum und Fundstelle dieser Verordnung] geändert worden ist, in der jeweils geltenden Fassung entsprechen, vorgelegt werden. Die Vorlage einer Fernkopie der Verschreibung ist zulässig, wobei das Original vom verschreibenden Tierarzt unverzüglich nachzureichen ist. Der Hersteller hat die Verschreibung vor der Abgabe des Fütterungsarzneimittels durch die von ihm einzutragenden Angaben zu ergänzen. Er hat die bei ihm verbleibenden Originale zeitlich geordnet ab dem Zeitpunkt der Abgabe des Fütterungsarzneimittels fünf Jahre aufzubewahren und der zuständigen Behörde auf Verlangen unverzüglich vorzulegen oder auszuhändigen.

(9) Abweichend von Absatz 8 darf das Fütterungsarzneimittel an einen Tierhalter mit Sitz in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum nur nach Vorlage einer tierärztlichen Verschreibung, die den Vorschriften des Bestimmungslandes entspricht, abgegeben werden. Sofern die Vorschriften des Bestimmungslandes dies vorsehen, ist dem Fütterungsarzneimittel eine Begleitbescheinigung in der vom Bestimmungsland geforderten Form beizugeben.

§ 31

Ergänzende Regelungen für Blutspendeeinrichtungen

(1) Das QM-System nach § 3 Abs. 1 muss nach Maßgabe der im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf gemeinschaftliche Standards und Spezifikationen für ein Qualitätssystem für Blutspendeeinrichtungen (ABl. EU Nr. L 256 S. 41) aufgeführten Standards eingerichtet werden und insbesondere

1. gewährleisten, dass alle kritischen Arbeitsabläufe und die Standardarbeitsverfahren in geeigneten Standardarbeitsanweisungen festgelegt werden,
2. ausreichende Verfahren zum Rückruf und zur Rückverfolgbarkeit nach Absatz 4 Satz 3 beinhalten,
3. sicherstellen, dass verwendungsfähige Produkte oder für die Sicherheit der Produkte und das Rückverfolgungsverfahren relevante Unterlagen von einer Einrichtung, die ihre Tätigkeit beendet, an andere Einrichtungen, die über eine Erlaubnis im Sinne von § 13 des Arzneimittelgesetzes verfügen, übergeben werden,
4. durch eine mit der Qualitätssicherung beauftragte Person unterstützt werden, die insbesondere für die Genehmigung aller qualitätsbezogenen Unterlagen verantwortlich ist und in alle qualitätsbezogenen Fragen einbezogen werden soll, soweit nicht die Leitung der Herstellung oder die Leitung der Qualitätskontrolle zuständig ist, sowie
5. von der Leitung der Betriebe und Einrichtungen regelmäßig auf Effizienz überprüft und erforderlichenfalls angepasst werden.

Die mit der Qualitätssicherung beauftragte Person kann mit der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes identisch sein, soweit diese nicht gleichzeitig Leitung der Herstellung ist. Soweit Blutprodukte oder andere Blutbestandteile aus Blutspendeeinrichtungen in Ländern bezogen werden, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, muss sich die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes rückversichern, dass diese Blutspendeeinrichtungen über ein QM-System verfügen, das nach Standards eingerichtet ist, die den von der Europäischen Gemeinschaft festgelegten Standards zumindest gleichwertig sind.

(2) Abweichend von § 4 Abs. 2 Satz 1 sind in Blutspendeeinrichtungen Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal vorzuhalten, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität der Blutzubereitungen haben können.

(3) Die allgemeinen Anforderungen an Betriebsräume und Ausrüstungen in § 5 sind auch auf zeitweilige oder bewegliche Einrichtungen, die sich außerhalb, aber unter der Kontrolle der Blutspendeeinrichtung befinden (mobiler Standort), anzuwenden. Die Besonderheiten der Betriebsräume, einschließlich mobiler Standorte, richten sich nach den jeweiligen Tätigkeiten. Insbesondere müssen

1. der Bereich für die Feststellung der Eignung und Tauglichkeit der spendenden Personen eine ausreichende Vertraulichkeit sicherstellen und von den Spendenverarbeitungsbereichen abgetrennt sein,

2. der Spendenbereich die sichere Entnahme sowie eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung der spendenden Person ermöglichen,
3. der Laborbereich vom Bereich für die Feststellung der Eignung und Tauglichkeit der spendenden Person sowie vom Bereich für die Spendenverarbeitung abgetrennt und nur Befugten zugänglich sein,
4. im Lagerbereich eine getrennte Lagerung von Produkten mit unterschiedlichem Status oder von Produkten, die nach besonderen Kriterien hergestellt wurden, sichergestellt und Vorkehrungen getroffen werden für den Fall des Versagens der Ausrüstung oder der Energieversorgung,
5. abgetrennte Bereiche für die Abfallentsorgung potentiell infektiöser Materialien vorhanden sein.

(4) Die Herstellungsanweisung nach § 13 Abs. 1 muss Einzelheiten aufweisen zur spendenden Person und zur Spende sowie der damit in Zusammenhang stehenden Dokumentation. Sie muss mindestens Festlegungen, die bei jeder Spende einzuhalten sind, enthalten über die

1. Information der potentiell spendenden oder spendenden Person oder von dieser zu erhaltenden Informationen nach Maßgabe von Anhang II der Richtlinie 2004/33/EG der Kommission vom 22. März 2004 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich bestimmter technischer Anforderungen für Blut und Blutbestandteile (ABl. EU Nr. L 91 S. 25),
2. Art und Weise einer sicheren Identifizierung der spendenden Person bei der Feststellung ihrer Eignung und Tauglichkeit sowie vor der Proben- und Spendenentnahme,
3. Feststellung der Eignung und Tauglichkeit der spendenden Person nach Maßgabe der in Anhang III der Richtlinie 2004/33/EG festgelegten Eignungs- und Ausschlusskriterien,
4. Entnahme der Spenden und, soweit zutreffend, deren Weiterverarbeitung, einschließlich der Festlegung des Zeitraums bis zur Weiterverarbeitung,
5. Anforderungen an die Spenden-, Verarbeitungs- und Endproduktbehältnisse,
6. Kennzeichnung von Unterlagen und Behältnissen, einschließlich der spenderspezifischen Nummern oder Kennzeichnungs-codes der Spender und
7. Bedingungen der Lagerung und des Transports der Blutzubereitungen oder anderen Blutbestandteile nach Maßgabe von Anhang IV der Richtlinie 2004/33/EG.

Unbeschadet des § 13 Abs. 7 muss das Herstellungsprotokoll eine vollständige Rückverfolgbarkeit sicherstellen zwischen spendender Person und Spende sowie daraus

gewonnener Zwischenprodukte und Blutzubereitungen einschließlich der für die Gewinnung und Verarbeitung eingesetzten sterilen Einmalsysteme und deren Chargenbezeichnungen sowie der verwendeten Geräte und der aus der Probe erhaltenen Testergebnisse, unabhängig vom Verwendungszweck der Spenden. Der Spendenentnahme- und Verarbeitungsprozess ist angemessen mikrobiologisch zu überwachen.

(5) Die Prüfanweisung nach § 14 Abs. 1 muss den Besonderheiten der Blutspenden und Blutzubereitungen Rechnung tragen und insbesondere festlegen, dass

1. die Entnahme der Laborproben in geeigneten, mit spenderspezifischen Nummern oder Kennzeichnungs-codes gekennzeichneten Behältnissen zum Zeitpunkt der Spende erfolgt und die Testung innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums durchzuführen ist,
2. jeder Spender anlässlich jeder Spende nach dem Stand von Wissenschaft und Technik mindestens auf Hepatitis B, Hepatitis C und Humanes Immundefektvirus (HIV) zu testen ist,
3. zusätzlich die AB0-Gruppe, soweit es sich nicht um Plasma zur Fraktionierung handelt, und im Falle von Zubereitungen aus Erythrozyten die Rhesusformel oder im Falle von Zubereitungen aus Thrombozyten die Rh-D-Gruppe bei jeder Spende festzustellen ist,
4. bei blutgruppenserologischen Untersuchungen auch Verfahren zur Testung spezifischer Spendergruppen vorzusehen sind und
5. die Blutzubereitungen die Qualitätsanforderungen nach Maßgabe von Anhang V der Richtlinie 2004/33/EG erfüllen müssen.

Von den Spezifikationen abweichende Ergebnisse, insbesondere bei einem wiederholt reaktiven oder positiven Testergebnis nach Satz 1 Nummer 2 sind umgehend aufzuklären und entsprechende Maßnahmen zur Bestätigung der Ergebnisse und zum Ausschluss der Verwendung der betroffenen Produkte zu ergreifen.

(6) Für die Prüfung der Spenden und der Spenderproben dürfen nur Laborreagenzien und andere Materialien von betriebsintern akzeptierten Lieferanten verwendet werden. Die Laborreagenzien müssen für ihre Zwecke geeignet sein und vor ihrer Verwendung von einer dafür qualifizierten Person freigegeben werden. Die Qualität der Prüfverfahren ist regelmäßig durch Teilnahme an einem formalen Leistungstestsystem zu überprüfen.

(7) Während aller Herstellungsstadien müssen aus der Kennzeichnung der jeweilige Status des Produkts und die Rückverfolgbarkeit zur spendenden Person eindeutig hervorgehen, soweit dies nicht durch andere Maßnahmen sichergestellt wird.

(8) Zubereitungen aus Frischplasma und aus Blutzellen müssen, soweit sie nach § 21 Abs. 2 Nr. 1a des Arzneimittelgesetzes nicht der Zulassung bedürfen, der Kennzeichnung nach § 10 Abs. 8 Satz 4 des Arzneimittelgesetzes entsprechen. Eigenblutspenden müssen eindeutig als solche gekennzeichnet werden.

(9) Vor der Freigabe nach § 16 sind die Produkte verwaltungsmäßig und physisch von freigegebenen Produkten getrennt zu lagern. Eigenblutspenden müssen getrennt gelagert werden. Produkte, die von den Spezifikationen abweichen, dürfen nicht freigegeben werden. Sofern ein Produkt aufgrund der Testergebnisse nicht freigegeben werden kann, ist sicherzustellen, dass alle aus der gleichen und, soweit zutreffend, aus früheren Spenden dieser spendenden Person erhaltenen Produkte identifiziert und abgesondert werden; die Maßnahmen sind zu dokumentieren. Satz 4 zweiter Halbsatz findet entsprechende Anwendung, wenn nachträgliche Kenntnisse über fehlerhafte, infektiöse oder potenziell infektiöse Produkte erhalten werden, die bereits in den Verkehr gebracht wurden.

(10) Abweichend von § 16 kann in Fällen kurzfristiger Verhinderung und wenn dies aus medizinischen Gründen dringend erforderlich ist, an Stelle der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes eine beauftragte Person, die über ausreichende Ausbildung und Kenntnisse verfügt, die Blutzubereitungen zur unmittelbaren Anwendung bei Menschen vorläufig für das Inverkehrbringen freigeben. Diese vorläufige Freigabe ist nachträglich der sachkundigen Person, die auch in diesem Falle neben der beauftragten Person die Verantwortung für die Freigabe trägt, vorzulegen und von dieser schriftlich zu bestätigen. Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat unmittelbar im Anschluss an die Bestätigung den Eintrag nach § 17 Abs. 5 durchzuführen.

(11) § 18 findet auf Zubereitungen aus Blutzellen oder Frischplasma keine Anwendung. Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat als Rückstellmuster Nachuntersuchungsproben der Spender in ausreichender Menge zum Zwecke einer gegebenenfalls erforderlichen analytischen Nachtestung aufzubewahren.

§ 32

Ergänzende Regelungen für Gewebereinrichtungen

- (1) Das QM-System nach § 3 Abs. 1 muss insbesondere
 1. gewährleisten, dass alle kritischen Arbeitsabläufe und die Standardarbeitsverfahren in geeigneten Standardarbeitsanweisungen festgelegt werden, insbesondere
 - a) zur Be- oder Verarbeitung der Produkte und deren Testung,
 - b) zur Kontrolle der Verpackungs- oder Lagerungsbereiche,

- c) zur Lagerung und zum Transport der Gewebezubereitungen unter kontrollierten Bedingungen sowie
 - d) zum Umgang mit verworfenen Produkten,
2. ausreichende Verfahren zum Rückruf und zur Rückverfolgbarkeit nach Absatz 6 Satz 3 beinhalten,
 3. ein Dokumentationssystem entsprechend der jeweils durchgeführten Tätigkeiten aufweisen, das die Identifizierung jeder Spende und jedes daraus hervorgegangenen Produkts in jeder Verarbeitungsphase sicherstellt, und das von der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes regelmäßig auf Aktualität und Effizienz überprüft wird,
 4. sicherstellen, dass verwendungsfähige Produkte oder für die Sicherheit der Produkte und das Rückverfolgungsverfahren relevante Unterlagen von einer Einrichtung, die ihre Tätigkeit beendet, an andere Einrichtungen, die über eine Erlaubnis im Sinne von § 13 des Arzneimittelgesetzes verfügen, übergeben werden.

Soweit die Gewebereinrichtungen die Spenden selbst entnehmen, findet § 33 Abs. 1 zusätzlich Anwendung. Soweit Arzneimittel oder Produkte menschlicher Herkunft aus Gewebereinrichtungen in Ländern bezogen werden, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, muss sich die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes rückversichern, dass diese Gewebereinrichtungen über ein QM-System verfügen, das nach Standards eingerichtet ist, die den von der Europäischen Gemeinschaft festgelegten Standards zumindest gleichwertig sind.

(2) Abweichend von § 4 Abs. 2 Satz 1 sind in den Gewebereinrichtungen Arbeitsplatzbeschreibungen für das gesamte Personal vorzuhalten, dessen Tätigkeiten Auswirkungen auf die Qualität der Gewebezubereitungen haben können.

(3) Unbeschadet der allgemeinen Anforderungen in § 5 richten sich die Besonderheiten der Betriebsräume und Ausrüstungen für die Be- oder Verarbeitung der Produkte nach den jeweiligen Produkten und Tätigkeiten. Die Be- oder Verarbeitung soll in Bereichen durchgeführt werden, in die das Personal sowie die Geräte und Materialien über einen Zwischenraum gelangen können. Für die einzelnen Arbeitsgänge ist ein geeigneter Luftreinheitsgrad aufrechtzuerhalten. Soweit die Produkte während der Verarbeitung der Umgebung ausgesetzt und keinem anschließenden Inaktivierungs- oder Sterilisationsprozess unterzogen werden, ist eine geeignete Luftqualität für Keimzahl und Partikelzahl bei geeigneten Umgebungsbedingungen sicherzustellen. Die Geeignetheit der Räume bestimmt sich aus den technischen Anforderungen, die von der Kommission nach Artikel 28 der

Richtlinie 2004/23/EG festgelegt werden. Für die Spendenentnahme findet § 33 Abs. 3 Satz 3 Anwendung.

(4) Sofern Tätigkeiten, insbesondere im Zusammenhang mit der Be- oder Verarbeitung, der Lagerung oder dem Inverkehrbringen durch andere Betriebe, Einrichtungen oder Personen im Auftrag der Gewebereinrichtung erfolgen, findet § 9 Anwendung. Der Auftraggeber soll eine vollständige Liste der mit Dritten abgeschlossenen Vereinbarungen führen. Auf Verlangen der zuständigen Behörden sind Kopien der schriftlichen Vereinbarungen vorzulegen. Die Gewebereinrichtungen sollen darüber hinaus eine vollständige Auflistung der Entnahmeeinrichtungen, von denen Spenden zur Be- oder Verarbeitung erhalten werden, vorhalten. Mit den Entnahmeeinrichtungen sind schriftliche Verträge abzuschließen, die die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festlegen und insbesondere

1. die Art der Spenden und Proben für die Testung,
2. die Verfahren für die Einhaltung der Auswahlkriterien für Spender gemäß Anhang I oder Anhang III der Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 38 S. 40) und
3. die Spendenentnahme sowie die einzuhaltende Dokumentation

aufführen. Die Verträge nach Satz 5 sollen der verarbeitenden Gewebereinrichtung die Durchführung von Audits in der Entnahmeeinrichtung erlauben.

(5) Die Entgegennahme der Spenden einschließlich der zugehörigen Unterlagen und Proben aus den Entnahmeeinrichtungen zur weiteren Be- oder Verarbeitung ist nach schriftlich festgelegtem Verfahren nach Maßgabe von Anhang IV der Richtlinie 2006/17/EG durchzuführen. Das Verfahren muss auch die Überprüfung der Unversehrtheit der Verpackung und die Einhaltung der Transportbedingungen sowie der mitgelieferten Dokumentation erfassen. Die Produkte sind in Quarantäne zu halten, bis über ihre Verwendungsfähigkeit entschieden worden ist. Produkte, die den Anforderungen nicht entsprechen, sind zu verwerfen. Die Annahme oder Ablehnung entgegengenommener Produkte ist zu dokumentieren. Die Einhaltung des Verfahrens ist zu dokumentieren.

(6) Abweichend von § 13 Abs. 1 Satz 2 muss die Be- oder Verarbeitung in Übereinstimmung mit der Guten fachlichen Praxis sowie weiteren anerkannten Regeln erfolgen und abweichend von § 13 Abs. 3 Satz 1 dürfen zur Herstellung nur Produkte verwendet werden, die gemäß der Guten fachlichen Praxis gewonnen wurden. Soweit die Gewebereinrichtung selbst Spenden entnimmt, findet § 33 Abs. 4 zusätzlich Anwendung. Unbeschadet des § 13 Abs. 7 muss das Herstellungsprotokoll eine vollständige

Rückverfolgbarkeit zwischen spendender Person und Spende sowie daraus gewonnener Zwischenprodukte und Gewebezubereitungen einschließlich der dafür eingesetzten Materialien und deren Chargenbezeichnungen sowie der jeweiligen Testergebnisse sicherstellen, soweit diese Auswirkungen auf deren Qualität und Sicherheit haben können.

(7) Abweichend von § 14 Abs. 1 Satz 2 muss die Prüfung in Übereinstimmung mit der Guten fachlichen Praxis sowie den weiteren anerkannten Regeln erfolgen. Die Prüfanweisung nach § 14 Abs. 1 Satz 1 muss den Besonderheiten der Spenden und Gewebezubereitungen nach Maßgabe von Anhang II oder III der Richtlinie 2006/17/EG Rechnung tragen und insbesondere festlegen, dass

1. die Aufbewahrung der Laborproben in geeigneten, mit spenderspezifischen Nummern oder Kennzeichnungs-codes gekennzeichneten Behältnissen erfolgt und die Testung innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums durchzuführen ist sowie
2. jeder Spender anlässlich jeder Spende nach dem Stand von Wissenschaft und Technik mindestens auf Hepatitis B, Hepatitis C, Humanes Immundefektvirus (HIV) sowie das Bakterium *Treponema pallidum* zu testen ist, soweit dies nicht von Anhang III der Richtlinie 2006/17/EG ausgenommen ist.

Gegebenenfalls vor der Spende erfolgte Maßnahmen sind für die Auswertung der Testergebnisse zu berücksichtigen. Die Art der Proben und der Zeitpunkt der Probenahme müssen ein sicheres Testergebnis gewährleisten und den Kriterien in Anhang II oder III der Richtlinie 2006/17/EG entsprechen. Von den Spezifikationen abweichende Ergebnisse, insbesondere bei einem wiederholt reaktiven oder positiven Testergebnis nach Satz 1 Nummer 2 sind umgehend aufzuklären und entsprechende Maßnahmen zur Bestätigung der Ergebnisse und zum Ausschluss der Verwendung der betroffenen Produkte zu ergreifen.

(8) Für die Prüfung der Spenden und der Spenderproben dürfen nur Laborreagenzien und andere Materialien von betriebsintern akzeptierten Lieferanten verwendet werden. Die Laborreagenzien müssen für ihre Zwecke geeignet sein und vor ihrer Verwendung von einer dafür qualifizierten Person freigegeben werden. Die Qualität der in Absatz 7 Satz 2 Nummer 2 genannten Prüfverfahren ist regelmäßig durch Teilnahme an einem formalen Leistungstestsystem zu überprüfen.

(9) Während aller Herstellungsstadien muss aus der Kennzeichnung der jeweilige Status des Produkts und die Rückverfolgbarkeit zum Spender hervorgehen, soweit dies nicht durch andere Maßnahmen sichergestellt wird. Sofern es sich um ein autologes oder gerichtetes Produkt handelt, ist auch dies anzugeben. Produkte von Spendern, die auf Infektionen positiv getestet wurden oder deren Testergebnisse noch nicht verfügbar sind, sind entsprechend zu kennzeichnen. Soweit Angaben nach den Sätzen 1 bis 3 nicht auf dem Behältnis gemacht

werden können, sind sie in einem Begleitdokument, das dem Behältnis beigelegt wird, niederzulegen.

(10) Vor der Freigabe sind die Produkte verwaltungsmäßig und physisch von freigegebenen Produkten getrennt zu lagern. § 16 Abs. 1 und 2 findet entsprechende Anwendung. Produkte, die von den Spezifikationen abweichen, dürfen nicht freigegeben werden. Sofern ein Produkt aufgrund der Testergebnisse der spendenden Person nicht freigegeben werden kann, ist sicherzustellen, dass alle aus der gleichen und soweit zutreffend, aus anderen Spenden dieser spendenden Person erhaltenen Produkte identifiziert und abgesondert werden; die Maßnahmen sind zu dokumentieren. Satz 3 zweiter Halbsatz findet entsprechende Anwendung, wenn nachträglich Kenntnisse über fehlerhafte, infektiöse oder potentiell infektiöse Produkte erlangt werden, die bereits in den Verkehr gebracht wurden.

(11) Abweichend von § 16 kann in Fällen kurzfristiger Verhinderung und wenn dies aus medizinischen Gründen dringend erforderlich ist, an Stelle der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes eine beauftragte Person, die über ausreichende Ausbildung und Kenntnisse verfügt, die Gewebezubereitungen zur unmittelbaren Anwendung bei Menschen vorläufig für das Inverkehrbringen freigeben. Diese vorläufige Freigabe ist nachträglich der sachkundigen Person, die auch in diesem Falle neben der beauftragten Person die Verantwortung für die Freigabe trägt, vorzulegen und von dieser schriftlich zu bestätigen. Die sachkundige Person hat unmittelbar im Anschluss an die Bestätigung den Eintrag nach § 17 Abs. 5 durchzuführen.

(12) § 18 findet auf Gewebe und auf Gewebezubereitungen keine Anwendung. Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat als Rückstellmuster Nachuntersuchungsproben der Spender in ausreichender Menge zum Zwecke einer gegebenenfalls erforderlichen analytischen Nachtestung aufzubewahren. Die Aufbewahrung von Nachuntersuchungsproben ist im Falle der Partnerspende von Keimzellen und von autologen Spenden nicht erforderlich.

§ 33

Besondere Regelungen für Entnahmeeinrichtungen

(1) Die Entnahmeeinrichtungen müssen ein QM-System nach § 32 entsprechend der von ihnen durchgeführten Tätigkeiten betreiben. Abweichend von § 32 Abs. 1 Satz 1 Nummer 1 gehören zu den kritischen Arbeitsabläufen und Standardarbeitsverfahren insbesondere

1. Verfahren zur Überprüfung der Spenderidentität,
2. Einzelheiten zur Einwilligung oder Zustimmung,

3. Verfahren zur Festlegung der Auswahlkriterien und zur Bewertung ihrer Einhaltung,
4. Verfahren für die Entnahme, Verpackung, Kennzeichnung und den Transport der Spenden und der Proben für die Laboruntersuchung sowie
5. Verfahren zur Durchführung der erforderlichen Laboruntersuchungen und zur Bewertung der erhaltenen Testergebnisse.

Entnahmeeinrichtungen, die kein eigenes QM-System aufrecht erhalten, sind in das QM-System der Spenden verarbeitenden Gewebeeinrichtung aufzunehmen.

(2) Die Spendenentnahme darf nur durch dafür ausreichend geschulte Personen vorgenommen werden. Die Aufgaben der Mitarbeiter in leitender oder verantwortlicher Stellung, die für die Einhaltung der Guten fachlichen Praxis zuständig sind, sollen in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt werden.

(3) Die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen gründlich zu reinigen sein und instand gehalten werden, um Verunreinigungen und Kreuzkontaminationen sowie jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden. Vor jedem Verarbeitungsvorgang ist sicherzustellen, dass der Arbeitsbereich und die Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen, Unterlagen und sonstigen Materialien sind. Die Besonderheiten der Betriebsräume und Ausrüstungen für die Spendenentnahme richten sich nach Art der Spende:

1. Die Räume für die Entnahme bei lebenden Spendern gelten als geeignet, sofern die Spende in für medizinische Zwecke genutzten Operationsräumen oder in anderen für medizinische Zwecke genutzten Behandlungsräumen unter Einhaltung der dort üblichen Anforderungen, einschließlich der Hygienemaßnahmen, entnommen wird.
2. Erfolgt die Spendeentnahme bei verstorbenen Spendern, müssen die Räume sauber und für ihre Zwecke geeignet sein, insbesondere ist dort ein lokaler steriler Bereich zu nutzen, der mit sterilen Tüchern abgedeckt wird. Der Entnahmeort ist, soweit er nicht innerhalb der Einrichtung liegt, zu dokumentieren.

Satz 3 Nummer 1 findet keine Anwendung auf die Entnahme von Keimzellen, sofern diese nicht offen chirurgisch oder endoskopisch erfolgt.

(4) Die Herstellungsanweisung nach § 13 Abs. 1 muss mindestens Festlegungen nach Maßgabe von Anhang IV der Richtlinie 2006/17/EG enthalten über

1. die Art und Weise einer sicheren Identifizierung der spendenden Person vor der Spendenentnahme,

2. die Einwilligung oder Zustimmung,
3. die Evaluierung der spendenden Person,
4. das Entnahmeverfahren sowie den Umgang mit den Entnahmematerialien, mit Angabe über den Spendenort, sofern dieser außerhalb der Entnahmeeinrichtung liegt, einschließlich des Verfahrens zur Verhinderung einer bakteriellen oder sonstigen Kontamination bei der Entnahme sowie weiterer Maßnahmen zur Minimierung von Kontaminationen der Produkte bei eventuellen Zwischenfällen und, sofern notwendig, der Rekonstitution der Leichen verstorbener Spender,
5. die Spenderdokumentation,
6. die Anforderungen an die Behältnisse sowie an die verwendeten Aufbewahrungs- und Transportlösungen,
7. die Kennzeichnung der Spendenbehältnisse sowie
8. die Verpackung des Entnahmematerials einschließlich der zur Testung beigefügten Gewebe- oder Blutproben.

Sofern nicht alle Angaben zur Kennzeichnung auf dem Behältnis gemacht werden können, sind sie in einem Begleitdokument aufzuführen, das dem Behältnis beigefügt wird.

Unbeschadet des § 13 Abs. 7 muss das Herstellungsprotokoll eine vollständige Rückverfolgbarkeit zwischen spendender Person und Spende sowie daraus gewonnener Zwischenprodukte und Gewebezubereitungen einschließlich der dafür eingesetzten Materialien und deren Chargenbezeichnungen sowie der jeweiligen Testergebnisse sicherstellen, soweit diese Auswirkungen auf deren Qualität und Sicherheit haben können.

(5) Der Transport der Spenden zur Be- oder Verarbeitung in anderen Gewebeeinrichtungen ist nach schriftlich festgelegtem Verfahren, das auch die Kennzeichnung der Transportbehältnisse und die Mitlieferung des Entnahmeberichts und der Proben beinhaltet, nach Maßgabe von Anhang IV der Richtlinie 2006/17/EG durchzuführen.

Abschnitt 6

Ordnungswidrigkeiten

§ 34

Ordnungswidrigkeiten

Ordnungswidrig im Sinne des § 97 Abs. 2 Nr. 31 des Arzneimittelgesetzes handelt, wer vorsätzlich oder fahrlässig

1. entgegen § 16 Abs. 1 oder § 25 Abs. 1 eine Charge oder einen Wirkstoff nicht menschlicher Herkunft zum Inverkehrbringen freigibt,
2. entgegen § 17 Abs. 1 Satz 1 oder § 26 Abs. 1 Satz 1 ein dort genanntes Produkt ohne vorherige Freigabe in den Verkehr bringt,
3. entgegen § 18 Abs. 1 Satz 1 oder Abs. 2 Satz 1 nicht sicherstellt, dass ein dort genanntes Rückstellmuster aufbewahrt wird,
4. entgegen § 18 Abs. 3 Satz 1 nicht sicherstellt, dass ein dort genanntes Muster aufbewahrt wird,
5. entgegen § 30 Abs. 1 ein Mischfuttermittel verwendet,
6. entgegen § 30 Abs. 5 ein Fütterungsarzneimittel in Verkehr bringt,
7. entgegen § 30 Abs. 8 Satz 3 eine Verschreibung nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig ergänzt oder
8. entgegen § 30 Abs. 8 Satz 4 das Original nicht oder nicht mindestens fünf Jahre aufbewahrt oder nicht oder nicht rechtzeitig vorlegt und nicht oder nicht rechtzeitig aushändigt.

Abschnitt 7

Schlussvorschriften

§ 35

Übergangsregelung

Diese Verordnung findet keine Anwendung auf Wirkstoffe, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Verordnung im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes gelagert oder auf Grund einer bestehenden vertraglichen Verpflichtung bezogen werden und die bis zum ...[einsetzen:
Datum des Tages zwei Jahre nach Inkrafttreten der Verordnung zur Ablösung der

Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer] in Staaten außerhalb der Europäischen Union oder des Europäischen Wirtschaftsraums ausgeführt werden.

Artikel 2

Änderung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken

Die Verordnung über tierärztliche Hausapotheken in der Fassung der Bekanntmachung vom 27. März 1996 (BGBl. I S. 554), zuletzt geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 10. August 2001 (BGBl. I S. 2131), wird wie folgt geändert:

1. In § 1 werden die Wörter „, für die Verschreibung und Anwendung von Arzneimitteln durch Tierärzte sowie für die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln im Auftrag von Tierärzten“ durch die Wörter "sowie für die Verschreibung und Anwendung von Arzneimitteln durch Tierärzte“ ersetzt.
2. § 3 Abs. 4 wird wie folgt geändert:
 - a) Satz 1 wird wie folgt geändert:
 - aa) Nummer 1 wird aufgehoben.
 - bb) Die Gliederungsbezeichnung „2.“ wird gestrichen.
 - b) Satz 3 wird aufgehoben.
3. § 5 Abs. 3 und 4 wird aufgehoben.
4. § 6 wird aufgehoben.
5. § 7 wird wie folgt geändert:
 - a) Absatz 1 Satz 2 wird wie folgt gefasst:

„Die Verschreibung darf auch durch Fernkopie erteilt werden; die Originalfassung der Verschreibung ist unverzüglich nachzureichen.“
 - b) Absatz 2 wird wie folgt gefasst:

„(2) Abweichend von Absatz 1 dürfen Fütterungsarzneimittel zur Herstellung in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum nur auf einem Formblatt nach dem Muster der Anlage 1a in vier Ausfertigungen (Original und drei Durchschriften) im Durchschreibeverfahren verschrieben werden.“

6. § 8 Abs. 3a wird aufgehoben.

7. § 10 Abs. 2 Satz 2 und 3 wird aufgehoben.

8. § 13 wird wie folgt geändert:

- a) In Absatz 1 Satz 1 werden die Wörter „ferner über die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln und von Arzneimitteln“ durch die Wörter „ferner über die Verschreibung von Fütterungsarzneimitteln sowie über die Herstellung von Arzneimitteln“ ersetzt.
- b) Absatz 2 Satz 1 Nr. 4a wird wie folgt gefasst:

„4a für die Verschreibung von Fütterungsarzneimitteln die beim Tierarzt verbliebene Durchschrift der Verschreibung und im Falle einer Verschreibung nach § 7 Abs. 1 Satz 1 die vom Hersteller ergänzte und dem Tierarzt übersandte dritte Durchschrift,“

9. § 15 wird wie folgt geändert:

- a) Absatz 1 wird wie folgt geändert:
 - aa) Die Absatzbezeichnung „(1)“ wird gestrichen.
 - bb) Die Nummern 5 bis 6a und 15 werden aufgehoben.
 - cc) In Nummer 12a wird die Angabe "Satz 1" gestrichen.
 - dd) In Nummer 13b wird das Komma durch das Wort „oder“ ersetzt.
 - ee) In Nummer 14 wird das Wort „oder“ am Satzende durch einen Punkt ersetzt.
- b) Absatz 2 wird aufgehoben.

10. Die Anlagen 1 und 1a werden wie folgt gefasst:

Anlage 1 (zu § 7)

Verschreibung eines Fütterungsarzneimittels (Hersteller mit Sitz in Deutschland)

Vom Tierarzt auszufüllen		
1 Name und Anschrift des Tierarztes		2 Datum (Gültigkeit: 3 Wochen)
3 Name und Anschrift des Fütterungsarzneimittel-Herstellers		
4 Name und Anschrift des Tierhalters		5 Kreis
6 Tierart und Identität der Tiere	7 Tierzahl	8 Durchschnittliches Gewicht der Tiere
9 Indikation		10 Behandlungsdauer (Tage)
		11 Wartezeit (Tage)
12 Bezeichnung des Fütterungsarzneimittels (fakultativ)		13 Menge
14 Bezeichnung der Arzneimittel-Vormischung und verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer		15 Menge
16 Bezeichnung des Mischfuttermittels		17 Menge
18 Prozentsatz, zu dem das Fütterungsarzneimittel die tägliche Futtermittelration, bei Wiederkäuern ggf. den täglichen Bedarf an Ergänzungsfuttermitteln, zu decken bestimmt ist: %		
19 Anleitung für die Verwendung (z. B. Beginn, Ende, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln)		
20 Anschrift der für den Tierhalter zuständigen Arzneimittelüberwachungsbehörde		
21 Eigenhändige Unterschrift des Tierarztes: 		
Vom Hersteller auszufüllen		
22 Hergestellt am	23 Ausgeliefert am	24 Haltbar bis
25 Name der sachkundigen Person, die das Fütterungsarzneimittel freigegeben hat		26 Chargen-Nr.
27 Ordnungsgemäße Ausführung wird bestätigt. Eigenhändige Unterschrift des Herstellers:		

Hinweis für den **Tierarzt**: Original und drei Durchschriften an Hersteller, 4. Durchschrift (gelb) verbleibt beim TierarztHinweis für den **Hersteller**: Original verbleibt beim Hersteller, 1. Durchschrift (rot) mit Fütterungsarzneimittel an Tierhalter, 2. Durchschrift (blau) unverzüglich an zuständige Behörde, 3. Durchschrift (grün) zurück an Tierarzt

Verschreibung eines Fütterungsarzneimittels (Hersteller mit Sitz in anderem EU- oder EWR-Mitgliedstaat)

Vom Tierarzt auszufüllen			
1 Name und Anschrift des Tierarztes		2 Datum (Gültigkeit: 3 Wochen)	
3 Name und Anschrift des Fütterungsarzneimittel-Herstellers		4 Land	
5 Name und Anschrift des Tierhalters		6 Kreis	
7 Tierart und Identität der Tiere		8 Tierzahl	9 Durchschnittliches Gewicht der Tiere
10 Indikation		11 Behandlungsdauer (Tage)	
		12 Wartezeit (Tage)	
13 Bezeichnung der Arzneimittel-Vormischung und verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer, Zulassungs-/Registrier-Nr.		14 Menge	
15 Bezeichnung der vergleichbaren in Deutschland zugelassenen Arzneimittel-Vormischung, Zulassungs-/Registrier-Nr.			
16 Bezeichnung des Mischfuttermittels		17 Menge	
18 Prozentsatz, zu dem das Fütterungsarzneimittel die tägliche Futtermation, bei Wiederkäuern ggf. den täglichen Bedarf an Ergänzungsfuttermitteln, zu decken bestimmt ist: %			
19 Anleitung für die Verwendung (z. B. Beginn, Ende, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln)			
20 Anschrift der für den Tierhalter zuständigen Arzneimittelüberwachungsbehörde			
21 Eigenhändige Unterschrift des Tierarztes: 			
Vom Hersteller auszufüllen			
22 Hergestellt am	23 Ausgeliefert am	24 Haltbar bis	25 Chargen-Nr.
26 Ordnungsgemäße Ausführung wird bestätigt. Eigenhändige Unterschrift des Herstellers:			
Von der für die arzneimittelrechtliche Überwachung des Herstellers zuständigen Behörde auszufüllen			
27 Hiermit wird bescheinigt, dass das oben bezeichnete Fütterungsarzneimittel von einer zugelassenen Person entsprechend der Richtlinie 90/167/EWG hergestellt wurde. 			
Siegel der Veterinärbehörde		(Ort, Datum)	Unterschrift (Name, Amtsbezeichnung)

Hinweis für den **Tierarzt**: Original und erste Durchschrift an Hersteller, 2. Durchschrift unverzüglich an zuständige Behörde, 3. Durchschrift verbleibt beim Tierarzt
Hinweis für den **Hersteller**: Original verbleibt beim Hersteller, Durchschrift mit Fütterungsarzneimittel an Tierhalter

Artikel 3

Änderung der Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe

In § 1 Satz 1 der Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe vom 10. November 1987 (BGBl. I 1987, S. 2370), die zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 10. Februar 2005 (BGBl. I S. 234), geändert worden ist, werden die Wörter „Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer“ durch die Wörter „Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom [einsetzen: Datum der Ausfertigung dieser Verordnung und Fundstelle im Bundesgesetzblatt],“ ersetzt.

Artikel 4

Änderung der GCP-Verordnung

In § 4 Abs. 1 Satz 1 der GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I 2004, S. 2081), die durch die Artikel 1 der Verordnung vom 15. März 2006 (BGBl. I S. 542) geändert worden ist, werden die Wörter „Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer vom 8. März 1985 (BGBl. I S. 546)“ durch die Wörter „Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom [einsetzen: Datum der Ausfertigung dieser Verordnung und Fundstelle im Bundesgesetzblatt],“ ersetzt.

Artikel 5

Bekanntmachungserlaubnis

Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz kann den Wortlaut der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken jeweils in der vom Inkrafttreten dieser Verordnung an geltenden Fassung im Bundesgesetzblatt bekannt machen.

Artikel 6

Inkrafttreten , Außerkrafttreten

Diese Verordnung tritt am Tag nach der Verkündung in Kraft. Gleichzeitig tritt die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer vom 8. März 1985 (BGBl. I S. 546), zuletzt geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 10. Februar 2005 (BGBl. I S. 234), außer Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den

Die Bundesministerin für Gesundheit

Der Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz

Begründung

I. Allgemeiner Teil

1. Zielsetzung und Ausgangslage

Die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer muss an die Änderungen des Arzneimittelgesetzes angeglichen werden, die durch das Vierzehnte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29. August 2005 (BGBl. I S. 2570) erfolgt sind. Dazu gehört, Regelungen für eine GMP-gemäße Herstellung von Wirkstoffen zu schaffen. Artikel 46 Buchstabe f der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 67), der durch die Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 (ABl. EU Nr. L 136 S. 34) neu gefasst worden ist, und Artikel 50 Buchstabe f der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 1), der durch die Richtlinie 2004/28/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 (ABl. EU Nr. L 136 S. 58) neu gefasst worden ist, verpflichten Inhaber einer Herstellungserlaubnis für Human- und für Tierarzneimittel, als Ausgangsstoffe nur Wirkstoffe einzusetzen, die gemäß der Guten Herstellungspraxis hergestellt wurden. Des Weiteren werden mit der neuen Verordnung Vorgaben verschiedener Richtlinien betreffend Blut und Gewebe umgesetzt. Ferner werden Regelungen der Richtlinie 90/167/EWG des Rates vom 26. März 1990 zur Festlegung der Bedingungen für die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Fütterungsarzneimitteln in der Gemeinschaft (ABl. EG Nr. L 92 S. 42), die bislang in der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken umgesetzt wurden, nunmehr in die neue Betriebsverordnung integriert.

Die umfangreichen Änderungen machen eine Ablösung der bisherigen Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer durch eine neue Verordnung, der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, erforderlich. Zugleich werden die notwendigen Folgeänderungen in der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken, der Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe sowie der GCP-Verordnung vorgenommen.

2. Inhalt

Die Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft löst die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer ab. In der neuen Verordnung werden insbesondere die Verantwortlichkeiten und Aufgaben der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes sowie des Leiters oder der Leiterin der Herstellung und der Qualitätskontrolle an das Arzneimittelgesetz angepasst und die Forderung des § 14 Abs. 1 Nr. 6a des Arzneimittelgesetzes näher präzisiert.

Die bisherige Betriebsverordnung fand bereits Anwendung auf Wirkstoffe, die Blut oder Blutzubereitungen sind, auf Wirkstoffe menschlicher, tierischer und mikrobieller Herkunft und auf Wirkstoffe, die auf gentechnischem Wege hergestellt werden. Der Anwendungsbereich der Verordnung wird nun auf alle Wirkstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, ausgedehnt. Mit der Forderung der GMP-gemäßen Herstellung von Wirkstoffen wird die Anwendung des von der Kommission im Jahr 2001 veröffentlichten Anhangs 18 zum Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Prüfpräparate (EG - GMP Leitfaden), der die ICH-Leitlinie Q 7 A zur „Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients“ (abgedr. in: Karl Feiden, Arzneimittelprüfrichtlinien, Loseblattsamml., 24. Ergänzungslieferung, Stuttgart 2006, Nummer 2.242) umsetzt und bisher auf freiwilliger Basis von Herstellern und Behörden genutzt wurde, verbindlich.

Die bisherige Betriebsverordnung fand seit dem 1. September 2005 auch Anwendung auf die Herstellung und damit die Gewinnung von Stoffen menschlicher Herkunft. Mit der neuen Verordnung werden die diesbezüglichen Anforderungen präzisiert und unter Umsetzung der gemeinschaftsrechtlichen Vorgaben an die Bedürfnisse von Gewebelinrichtungen angepasst.

Der Anwendungsbereich der Verordnung wird auch auf bestimmte zur Arzneimittelherstellung vorgesehene Hilfsstoffe erstreckt, die von der Kommission nach Artikel 46 Buchstabe f i.V.m. Artikel 121 Abs. 2 der Richtlinie 2001/83/EG in einer Richtlinie aufgelistet werden.

Außerdem werden Regelungen über die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln aus der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken in die neue Verordnung überführt. Dies ist erforderlich, da seit dem 01.01.2006 Fütterungsarzneimittel nur noch von Firmen, die über eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG verfügen und nicht mehr wie bisher von Tierärzten im Wege des Herstellungsauftragsverfahrens hergestellt werden dürfen.

Weitere Änderungen sind redaktioneller Art oder dienen der Klarstellung.

Die vorliegende Verordnung gliedert sich in folgende sechs Abschnitte:

1. Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen
2. Allgemeine Anforderungen
3. Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile, Produkte menschlicher Herkunft

4. Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft
5. Sondervorschriften
6. Ordnungswidrigkeiten
7. Schlussvorschriften.

Die Abschnitte eins und zwei sind auf alle von der Verordnung erfassten Produkte, der dritte und vierte Abschnitt nur für die dort genannten Produktgruppen anzuwenden. Der fünfte Abschnitt enthält ergänzende Regelungen für Blutspendeeinrichtungen und für Gewebereinrichtungen, einschließlich Entnahmeeinrichtungen, sowie für Fütterungsarzneimittel.

3. Gesetzesfolgen und finanzielle Auswirkungen

Durch die Ablösung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer wird der Bund nicht mit zusätzlichen Kosten belastet. Die finanziellen Auswirkungen für die Überwachungsbehörden der Länder durch Einbeziehung weiterer Wirkstoffe in die Arzneimittelüberwachung wurden bereits im Entwurf des Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, durch das die Arzneimittelhersteller u. a. verpflichtet wurden, nur noch GMP-gemäß hergestellte Wirkstoffe zu verwenden, dargelegt (BT-Drs. 15/5316, S. 1 f., 32). Darüber hinaus gehende finanzielle Auswirkungen für die öffentlichen Haushalte liegen nicht vor.

Eine Befristung der in der Artikel-Verordnung enthaltenen Regelungen kommt nicht in Betracht, da die Regelungen dauerhaft erfolgen müssen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass auf Grund der neuen Verpflichtungen der Wirtschaft, insbesondere mittelständischen Unternehmen, zusätzliche Kosten entstehen. Eine nähere Quantifizierung der Kostenbelastung ist im Hinblick auf nicht abschätzbare unternehmerische Entscheidungen nicht möglich. Insbesondere haben die von der Neuregelung betroffenen Wirkstoffhersteller in der Vergangenheit bereits weitgehend nach den allgemeinen Qualitätsgrundsätzen verfahren. Die in Teil II des EG - GMP Leitfadens enthaltenen Regelungen, die auf die ICH Guideline Q7A zurückgehen, sind im Juli 2001 (als Anhang 18 zum Leitfaden) von der Kommission bekannt gemacht worden. Bis zum Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle am 6. September 2005, mit der die Arzneimittelhersteller verpflichtet wurden, nur noch GMP-gemäß hergestellte Wirkstoffe zu verwenden, haben die Regelungen für die Wirkstoffherstellung bereits auf freiwilliger Basis Beachtung gefunden und wurden Inspektionen im Rahmen eines Verfahrens für eine zentralisierte Arzneimittelzulassung zugrunde gelegt. Zwischen dem Bekanntwerden der Wirkstoffregelungen im Jahr 2001 und ihrer verbindlichen Einführung im Jahr 2005 lag darüber hinaus ein mehrjähriger Zeitraum für eine Umstellung durch die betroffenen Betriebe.

Auswirkungen auf die Herstellungskosten und damit indirekt auf Einzelpreise bei Arzneimitteln können nicht ausgeschlossen werden. Wegen des statistisch geringen Gewichtes der Arznei-

mittel im Index der Lebenshaltungskosten sind Auswirkungen auf das allgemeine Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, nicht zu erwarten.

4. Geschlechtsspezifische Auswirkungen:

Auswirkungen von gleichstellungspolitischer Bedeutung sind nicht zu erwarten, da keine Regelungen getroffen werden, die sich spezifisch auf die Lebenssituation von Frauen und Männern auswirken.

II. Besonderer Teil

Zu Artikel 1 (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung)

Abschnitt 1

Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen

Zu § 1 (Anwendungsbereich)

Nach Absatz 1 Satz 1 *Nummer 1* gilt die Verordnung für alle Arzneimittel. Da der Begriff Arzneimittel per Definition auch Prüfpräparate im Sinne von § 3 der GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl I S. 2081), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 15. März 2006 (BGBl I S. 542) geändert wurde, umfasst, finden alle für Arzneimittel geltenden Vorschriften auch auf Prüfpräparate Anwendung, sofern für letztere nicht explizit in der vorliegenden Verordnung andere, insbesondere auf Anhang 13 zum EG - GMP Leitfaden zurückgehende Regelungen festgelegt sind.

Die unter *Nummer 2* aufgeführten Wirkstoffe und die unter *Nummer 3* aufgeführten Stoffe wurden bereits durch das 12. AMGÄndG in die Verordnung aufgenommen, um für diese sensiblen Stoffgruppen möglichst frühzeitig verbindliche Regelungen zu schaffen. Da bei den Wirkstoffen mikrobieller Herkunft keine Einschränkung vorgenommen wurde, sind alle Wirkstoffe erfasst, zu

deren Herstellung Mikroorganismen eingesetzt wurden, unabhängig davon, ob deren Einsatz im gesamten Herstellungsverfahren oder nur für bestimmte Syntheseschritte erfolgte.

Mit der *Nummer 4* wird deutlich gemacht, dass die Verordnung auch für alle anderen Wirkstoffe gilt, die zur Arzneimittelherstellung eingesetzt werden sollen. Es sind dies insbesondere Wirkstoffe chemischer oder pflanzlicher Herkunft, deren Herstellung oder Einfuhr nicht der Erlaubnispflicht nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes unterliegt.

Die unter *Nummer 5* erfolgte Einbeziehung bestimmter Hilfsstoffe in den Anwendungsbereich der Verordnung geht auf Artikel 46 Buchstabe f der Richtlinie 2001/83/EG zurück. Allerdings wird der Anwendungsbereich der Verordnung auf diese Stoffe nur in dem Umfang erweitert, der sich aus der Richtlinie ergibt, die von der Kommission nach dem in Artikel 121 Abs. 2 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Verfahren erlassen wird. Hilfsstoffe zur Herstellung von Tierarzneimitteln werden von der Verordnung nicht erfasst.

Die von der Verordnung erfasste Herstellungstätigkeit entspricht § 4 Abs. 14 des Arzneimittelgesetzes in Verbindung mit Artikel 40 Abs. 1 und Abs. 2 Satz 1 sowie Abs. 3 der Richtlinie 2001/83/EG für Humanarzneimittel bzw. Artikel 44 Abs. 1 und Abs. 2 Satz 1 sowie Abs. 3 der Richtlinie 2001/82/EG für Tierarzneimittel. Danach wird unter dem Begriff Herstellen sowohl die vollständige, als auch die teilweise Herstellung, wie insbesondere das Umfüllen, Abfüllen, Abpacken oder Kennzeichnen erfasst. Auch bei den für die Arzneimittelherstellung vorgesehenen Wirkstoffen umfasst der Begriff Herstellen - dem Artikel 46a Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 50a Abs. 1 der Richtlinie 2001/82/EG folgend - sowohl die vollständige als auch die teilweise Herstellung, einschließlich der verschiedenen Einzelvorgänge der Aufteilung, Verpackung, Kennzeichnung oder Neuverpackung oder die Einfuhr. Sowohl die Erlaubnispflicht als auch die Forderung der GMP-gemäßen Herstellung gelten auf nationaler Ebene und auf Ebene der EU grundsätzlich auch dann, wenn die Produkte ausschließlich für den Export hergestellt werden.

In Absatz 2 wird deutlich gemacht, unter welchen Voraussetzungen die Verordnung für die genannten Betriebe, Einrichtungen und Personen gilt.

In Absatz 3 werden für besondere Wirkstoffgruppen Ausnahmen von den Anforderungen der Verordnung festgelegt. Für die betreffenden Wirkstoffe muss jedoch, sofern es sich um die von Absatz 1 erfassten Tätigkeiten handelt, durch die Anwendung anderer Standards und Verfahren eine gleichwertige Qualität sichergestellt werden.

Die unter *Nummer 1* aufgeführten Ausnahmen erfolgen in Anlehnung an die Ausnahmen in den §§ 13 und 72 des Arzneimittelgesetzes. Zu der genannten Verfahrenstechnik gehören solche, die im Homöopathischen oder im Europäischen Arzneibuch aufgeführt sind.

Mit der unter *Nummer 2* genannten Ausnahmeregelung wird dem Anhang 7 zum EG - GMP Leitfadens und dem Teil II des EG - GMP Leitfadens Rechnung getragen. Gemäß Anhang 7 zum EG - GMP Leitfadens können pflanzliche Materialien, je nachdem, ob und welche weiteren Herstellungsschritte durchgeführt werden, als Wirkstoff, Zwischenprodukt oder als Arzneimittel mit jeweils entsprechender GMP-Klassifizierung eingestuft werden und damit dem Teil II oder dem Teil I des Leitfadens unterliegen, oder aber als Ausgangsstoff dem Leitfadens nicht unterstellt werden.

Die unter der *Nummer 3* aufgeführten Wirkstoffe müssen aus dem täglichen Leben oder der Umwelt stammen, um ihren Zweck erfüllen zu können. Sie sind daher von den Anforderungen der Verordnung auszunehmen.

Bei den in *Nummer 4* genannten Mineralien sollen der Abbau sowie das Zerkleinern und Befreien vom Muttergestein von den Anforderungen der Verordnung ausgenommen werden, um den Anforderungen aus der Praxis gerecht zu werden.

Die unter *Nummer 5* genannten Wirkstoffe für Ektoparasitika werden von den Anforderungen der Verordnung in Anlehnung an die Regelung in Teil II des EG - GMP Leitfadens für die GMP-gemäße Herstellung von Wirkstoffen ausgenommen.

Mit der unter *Nummer 6* genannten Ausnahme soll den Anforderungen aus der Praxis Rechnung getragen werden.

Zu den anderen Standards und Verfahren, mit denen eine gleichwertige Qualität der Wirkstoffe sichergestellt werden sollen, gehören insbesondere solche, die in der Lebensmittelherstellung Anwendung finden oder für die unter der Nummer 2 genannten Stoffe die des zum 1. August 2006 in Kraft tretenden Leitfadens "Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin" (EMEA/HMPC/246816/2005).

Mit Absatz 4 Satz 1 wird klar gestellt, dass die Verordnung keine Anwendung auf Betriebe und Einrichtungen findet, die gemäß § 72 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes eine Erlaubnis für die Einfuhr von Arzneimitteln zur unmittelbaren Anwendung bei Menschen benötigen.

Zu § 2 (Begriffsbestimmungen)

§ 2 enthält Begriffsbestimmungen, die für diese Verordnung relevant sind.

Unter dem Begriff Produkte menschlicher Herkunft der *Nummer 1* werden bestimmte Wirkstoffe menschlicher Herkunft und Stoffe menschlicher Herkunft zusammengefasst. Dabei wird grundsätzlich auf den Stoffbegriff in § 3 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes Bezug genommen. Erfasst

werden somit Körperteile und Körperbestandteile (beispielsweise Gewebe, einzelne Zellen, Knochenmark) sowie Stoffwechselprodukte vom Menschen. Nicht erfasst werden menschliche Organe, die von der Anwendung des Arzneimittelgesetzes ausgenommen sind. Soweit Blut spezifisch im Rahmen der Gewebezüchtung zur Geweberegeneration entnommen wird, wird das Blut unter Berücksichtigung der Regelung in § 138 Abs. 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes dem Begriff Produkte menschlicher Herkunft zugeordnet. Zu den vom Begriff Produkte menschlicher Herkunft ansonsten nicht erfassten Blutprodukten zählen gemäß § 2 Nr. 3 des Transfusionsgesetzes vom 1. Juli 1998 (BGBl I S. 1752), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 10. Februar 2005 (BGBl I S. 234) geändert worden ist, die dem Arzneimittelbegriff zuzuordnenden Blutzubereitungen im Sinne des § 4 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes und die Sera aus menschlichem Blut im Sinne des § 4 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes sowie darüber hinaus Plasma zur Fraktionierung. Der Begriff Produkte menschlicher Herkunft orientiert sich somit weitgehend an den Produkten, die von der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 102 S. 48) erfasst werden. Im Unterschied dazu werden allerdings Nabelschnurblut und hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut national weiterhin den gleichen Anforderungen unterworfen, die für Blut oder Blutbestandteile gelten.

Mit der *Nummer 4* wird deutlich gemacht, welche Teilbereiche das QM-System ausmachen. Mit den regelmäßigen, meist jährlichen Produktqualitätsüberprüfungen, die für Arzneimittel in Teil I des EG - GMP Leitfadens (Abschnitt 1.5) neu aufgenommen wurden und zum 1. Januar 2006 in Kraft getreten sind, soll insbesondere die Beständigkeit der Verfahren und die Geeignetheit der Spezifikationen bestätigt und eventuelle Trends für Abweichungen rechtzeitig erkannt werden. Die Produktqualitätsüberprüfung soll für Arzneimittel erstmalig 2006 durchgeführt werden und mindestens 6 Monate, die darauf folgenden Überprüfungen jeweils einen Zeitraum von 12 Monaten erfassen. Die Produktqualitätsüberprüfungen für Wirkstoffe finden sich entsprechend in Teil II des EG - GMP Leitfadens (Abschnitt 2.50).

Zu den in *Nummer 9* genannten Blutspendeeinrichtungen gehören auch solche, die ausschließlich Blutplasma oder andere Blutbestandteile gewinnen. Die aufgezählten Tätigkeiten orientieren sich an dem Begriff Herstellen des § 4 Abs. 14 des Arzneimittelgesetzes.

Die in den *Nummern 10 und 11* enthaltenen Begriffe Gewebe- oder Entnahmeeinrichtung gehen zurück auf Artikel 3 Buchstabe o der Richtlinie 2004/23/EG bzw. Artikel 1 Buchstabe h der Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. EU Nr. L 38 S. 40).

Mit der in *Nummer 12* neben der spendenden Person genannten Spende wird insbesondere auf § 2 Nr. 1 des Transfusionsgesetzes Bezug genommen. Danach ist Spende die bei Menschen entnommene Menge an Blut oder Blutbestandteilen, die Wirkstoff oder Arzneimittel ist oder zur Herstellung von Wirkstoffen oder Arzneimitteln und anderen Produkten zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist. Der Begriff Spende wird auf die Gewebearbeitungen sinngemäß übertragen.

Abschnitt 2

Allgemeine Anforderungen

Zu § 3 (Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und Gute fachliche Praxis)

In Absatz 1 wird festgelegt, dass alle Betriebe und Einrichtungen, auf die die Verordnung Anwendung findet, ein wirksames Qualitätsmanagementsystem (QM-System) betreiben müssen, das sich an den jeweiligen Tätigkeiten dieser Betriebe und Einrichtungen orientiert. Dem Absatz 1 liegen für Arzneimittel Artikel 6 der Richtlinien 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate (ABl. EU Nr. L 262 S. 22) und der Richtlinie 91/412/EWG vom 23. Juli 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Tierarzneimittel (ABl. Nr. L 228 S. 70) zu Grunde. Für Blutspendeeinrichtungen geht die Forderung auf Artikel 2 Abs. 1 und dem Erwägungsgrund 3 der Richtlinie 2005/62/EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf gemeinschaftliche Standards und Spezifikationen für ein Qualitätssystem in Blutspendeeinrichtungen (ABl. EU Nr. L 256 S. 41) und für Gewebearbeitungen auf Artikel 16 Abs. 2 der Richtlinie 2004/23/EG zurück.

Absatz 2 regelt, dass Einzelheiten über die Anforderungen an die Gute Herstellungspraxis aus dem EG - GMP Leitfaden (einschließlich seiner Anhänge) hervorgehen. Dabei gilt der Teil I, entsprechend der bisher geltenden Verordnung, für Arzneimittel, Blut und andere Stoffe menschlicher Herkunft. Der Teil II des EG - GMP Leitfadens, der ausdrücklich Wirkstoffe menschlicher Herkunft nicht abdeckt, findet auf alle anderen Wirkstoffe Anwendung. Für Hilfsstoffe sind die von der Kommission vorgesehenen Regelungen einzuhalten.

Absatz 3 bestimmt, dass für Gewebereinrichtungen Regelungen der Guten fachlichen Praxis gelten, wie sie in der Richtlinie 2004/23/EG und der zu deren Durchführung erlassenen Richtlinien festgelegt sind.

Zu § 4 (Personal)

Absatz 1 trägt der Tatsache Rechnung, dass ausreichend sachkundiges und entsprechend geschultes Personal eine Grundvoraussetzung für eine ordnungsgemäße Herstellung, Prüfung und Lagerung von Arzneimitteln, Wirkstoffen oder anderen Stoffen darstellt. Die Forderung nach einer Erfolgskontrolle bei der Schulung des Personals erfolgt zur Klarstellung. Sie entspricht für Humanarzneimittel Artikel 7 Abs. 4 der Richtlinie 2003/94/EG sowie für Wirkstoffe Abschnitt 3.12 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Die Art und Weise dieser Erfolgskontrolle ist den Erfordernissen und Möglichkeiten des einzelnen Betriebs oder der Einrichtung sowie der dort hergestellten, geprüften oder gelagerten Arzneimittel, Wirkstoffe oder Hilfsstoffe anzupassen. Eine Einzelprüfung der Mitarbeiter wird dabei grundsätzlich nicht gefordert.

Absatz 2 legt fest, dass für das Personal in leitender oder verantwortlicher Stellung Arbeitsplatzbeschreibungen und für jeden Betrieb oder für jede Einrichtung Organisationsschemata vorhanden sein müssen. Die Forderung geht für Arzneimittel auf Abschnitt 2.2 in Teil I des EG - GMP Leitfadens zurück.

Zu § 5 (Betriebsräume und Ausrüstungen)

Absätze 1 und 2 legen die grundsätzlichen Anforderungen an die Betriebsräume und Ausrüstungen fest. Mit der Anordnung und Ausgestaltung der Räume sowie geeigneten Regelungen zum Material- und Personalfluss soll ein wesentlicher Beitrag erbracht werden, dass insbesondere Verwechslungen, Kontaminationen oder sonstige, die Produktqualität beeinflussende Fehler bei der Herstellung vermieden werden. Dies entspricht für Arzneimittel Artikel 8 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG und Abschnitt 3.7 in Teil I des EG - GMP Leitfadens sowie für Wirkstoffe dem Abschnitt 4 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Die Änderungen erfolgen zur Klarstellung des Gewollten in der bisher geltenden Vorschrift.

Absatz 3 verweist auf die Notwendigkeit der grundsätzlichen baulichen Eignung der Betriebsräume und ist gegenüber dem bisher geltenden Text unverändert.

In Absatz 4 wird auf die Notwendigkeit der ausreichenden Reinigung und Instandsetzung hingewiesen. Zur Instandsetzung gehört auch die regelmäßige Wartung. Satz 2 geht für Arzneimittel zurück auf die Artikel 8 und 10 Abs. 2 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG und entspricht für Wirkstoffe dem Abschnitt 4 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Zu den genannten Materialien gehören insbesondere Verpackungs- und Kennzeichnungsmaterialien sowie Packungsbeilagen und Protokolle.

Zu § 6 (Hygienemaßnahmen)

In Absatz 1 legen die Sätze 1 und 2 grundsätzliche Anforderungen an die Hygienemaßnahmen fest, sie entsprechen inhaltlich dem Text der bisher geltenden Verordnung. Mit Satz 3 wird ergänzend auf die Validierung der Reinigungs- oder Sterilisationsverfahren (auch vor Ort) im Hinblick auf den Nachweis der Wirksamkeit und Reproduzierbarkeit hingewiesen.

Absatz 2 wurde gegenüber dem bisher geltenden Text der Betriebsverordnung neu gefasst. Die Änderung entspricht Artikel 7 Abs. 5 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG und erfolgt auch in Anlehnung an Abschnitt 3.2 in Teil I des EG - GMP Leitfadens. Damit soll deutlich gemacht werden, dass Art und Umfang der Hygieneprogramme je nach durchzuführender Herstellungstätigkeit unterschiedlich sein können. Neben Angaben zum hygienischen Verhalten und zur Schutzkleidung des Personals sind auch Vorschriften zur Gesundheit, wie z.B. zur Meldung von Verletzungen, Erkrankungen oder für routinemäßige ärztliche Untersuchungen festzulegen, soweit es die herzustellende Produktgruppe erfordert.

Absatz 3 beinhaltet die grundsätzlichen Anforderungen, soweit Tiere für die Herstellung oder Prüfung eingesetzt werden.

Zu § 7 (Lagerung und Transport)

Absatz 1 legt fest, dass eine geeignete Lagerung aller Produkte sichergestellt werden muss. Satz 1 entspricht der bisher geltenden Regelung. Vor allem Verwechslungen zwischen freigegebenen, nicht freigegebenen, zurückgewiesenen oder zurückgerufenen Produkten oder Kreuzkontaminationen sind durch geeignete Lagerungsmaßnahmen auszuschließen. Zu den in Satz 2 genannten Parametern gehören insbesondere die Temperatur, Luftfeuchtigkeit und erforderlichenfalls die Luftreinheit. Zu den besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei bedruckten Verpackungsmaterialien oder Etiketten gehören gemäß Abschnitt 5.4 im Teil I oder Abschnitt 9.3 in Teil II des EG - GMP Leitfadens insbesondere deren Lagerung in nicht allgemein zugänglichen Bereichen sowie die Prüfung und Ausgabe nach schriftlich festgelegtem Verfahren und nur durch dafür beauftragtes Personal.

Absatz 2 betrifft die Eignung der innerbetrieblich eingesetzten Behältnisse und entspricht weitgehend der bisher geltenden Regelung. Mit Behältnissen sind sowohl Abgabe- als auch Vorratsbehältnisse einschließlich ihrer Verschlüsse gemeint. Die Qualitätsanforderungen für bestimmte Behältnisse werden im Arzneibuch präzisiert.

Absatz 3 enthält Anforderungen an die Eignung von außerbetrieblichen Transportbehältnissen. Mit Satz 2 soll insbesondere im Sinne von Abschnitt 9.46 im Teil II des EG - GMP Leitfadens vor allem dem Einbringen von Verunreinigungen oder Fälschungen entgegengewirkt werden.

Absatz 4 enthält eine grundsätzliche Anforderung und ist gegenüber dem bislang geltenden Text unverändert. In Betrieben und Einrichtungen, die eine Erlaubnis nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes benötigen, ist der Leiter oder die Leiterin der Herstellung gemäß Abschnitt 2.5 in Teil I des EG - GMP Leitfadens verantwortlich für die Lagerung.

Absatz 5 stellt eine grundsätzliche Forderung dar. Die Geeignetheit der Verfahren ist, soweit erforderlich, durch Validierung nachzuweisen.

In Absatz 6 wird festgelegt, dass ein für die jeweiligen Produkte geeigneter Transport sicherzustellen ist.

Zu § 8 (Tierhaltung)

Die Mindestvoraussetzungen für die Tierhaltung in § 8 sind darauf ausgerichtet, einen ordnungsgemäßen Betrieb und die erforderliche Qualität der Arzneimittel sicherzustellen. Die Vorschriften des Tierschutzgesetzes bleiben unberührt. Die Absätze 1 bis 4 sind gegenüber den bisher geltenden Regelungen unverändert.

In Absatz 5 wird gemäß Abschnitt 3.33 in Teil I zum EG - GMP Leitfadens festgelegt, dass sich Tierräume in separaten Bereichen und insbesondere abgetrennt von Herstellungs- oder Prüfräumen befinden müssen.

Zu § 9 (Tätigkeiten im Auftrag)

Absatz 1 regelt das Erfordernis eines schriftlichen Vertrages und dessen wesentlichen Inhalts im Falle einer Auftragstätigkeit. Er entspricht für Arzneimittel Artikel 12 Abs. 1 und 2 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG und für Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft dem Abschnitt 16 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Für Produkte menschlicher Herkunft in Gewebeeinrichtungen geht er auf Artikel 24 der Richtlinie 2004/23/EG zurück. Sofern mehrere Herstellungs- oder Prüfaufträge demselben Auftragnehmer erteilt werden sollen, können diese in nur einem Vertrag zusammengefasst werden.

In Absatz 2 wird die Verpflichtung des Auftraggebers zur Überprüfung des Auftragnehmers festgelegt.

Absatz 3 entspricht für Arzneimittel Artikel 12 Abs. 3 und 4 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG sowie für Wirkstoffe dem Abschnitt 16.10 bis 16.14 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

Zu § 10 (Allgemeine Dokumentation)

In Absatz 1 wird für die Herstellerbetriebe und -einrichtungen die Einrichtung eines Dokumentationssystems gefordert. Dies geht für Arzneimittel auf Artikel 9 Abs. 1 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG und für Wirkstoffe auf Abschnitt 6.1 des Teils II des EG - GMP Leitfadens zurück. Zu den in Satz 1 genannten Tätigkeiten gehören auch die Reinigungs-, De-

sinfections- und Wartungsmaßnahmen. Damit die Unterlagen gemäß Satz 3 auf dem neuesten Stand gehalten werden können, müssen sie regelmäßig überprüft werden; das System muss die versehentliche Verwendung überholter Dokumente sicher verhindern. Einzelheiten zum allgemeinen Dokumentationssystem ergeben sich für Arzneimittel aus Abschnitt 4 in Teil I des EG - GMP Leitfadens. Bei Herstellern muss das Dokumentationssystem auf der Grundlage von Spezifikationen, Herstellungsvorschriften einschließlich der Freigabevorschriften, Verarbeitungs- und Verpackungsanweisungen, Prüfvorschriften sowie Verfahrensbeschreibungen und Protokollen über die jeweils ausgeführten Herstellungs- und Prüfvorgänge eingerichtet werden.

Absatz 2 legt die grundsätzlichen Anforderungen an die Aufzeichnungen mit Datenverarbeitungssystemen fest, ist inhaltlich dem bisher geltenden Text gegenüber unverändert. Er entspricht Artikel 9 Abs. 2 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG. Die elektronisch gespeicherten Daten müssen durch Maßnahmen wie Duplizierung oder Back-up und Übertragung in ein anderes Speichersystem gegen Datenverlust oder -beschädigung geschützt und Prüfungspfade eingerichtet werden.

Absatz 3 schreibt vor, dass die Aufzeichnungen jederzeit einen Rückruf ermöglichen müssen. Die Vorschrift ist inhaltlich gegenüber dem bisher geltenden Text unverändert.

Zu § 11 (Selbstinspektion und Lieferantenqualifizierung)

In Absatz 1 wird die regelmäßige Durchführung von Selbstinspektionen als wesentlicher Bestandteil des QM-Systems für die Sicherstellung der Funktionstüchtigkeit des Systems festgelegt. Die Vorschrift entspricht Artikel 14 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG und ist inhaltlich gegenüber dem bisher geltenden Text unverändert.

In Absatz 2 wird für Arzneimittel Abschnitt 5.26 und 5.40 in Teil I und für Wirkstoffe Abschnitt 7.11 bis 7.14 in Teil II des EG - GMP Leitfadens Rechnung getragen. Zur Beurteilung der Eignung des gelieferten Materials und zur Festlegung des Umfangs der Eingangsprüfung sind ausreichende Kenntnisse über die Hersteller und Lieferanten, insbesondere auch über deren QM-System wichtig. Diese Kenntnisse sollen zumindest bei Produkten, die als kritisch für die Arzneimittelqualität einzustufen sind, wie beispielsweise den Wirkstoffen, durch ein Audit erlangt werden, das von hierzu ausreichend geschulten Personen durchzuführen ist. Die Hersteller und Lieferanten sind gemäß Abschnitt 5.26 in Teil I des EG - GMP Leitfadens in der jeweiligen Spe-

zifikation anzugeben, soweit nicht aus anderen Unterlagen die Verbindung zwischen der Produktspezifikation und den genehmigten Herstellern und Lieferanten eindeutig hervorgeht.

Abschnitt 3

Arzneimittel, Blutprodukte und andere Blutbestandteile sowie Produkte menschlicher Herkunft

Zu § 12 (Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung)

Absätze 1 und 2 regeln die Notwendigkeit einer schriftlichen Festlegung der Verantwortungsbereiche des Personals, das für die Erteilung einer Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis erforderlich oder sonst Funktionsträger nach dem Arzneimittelgesetz ist. Da das 14. AMGÄndG nicht mehr die Verantwortungsbereiche des Leiters oder der Leiterin der Herstellung oder der Qualitätskontrolle regelt, werden deren Aufgaben unter Bezugnahme auf den EG - GMP Leitfadens festgelegt. Die Art der fachlichen Qualifikation dieser Personen richtet sich nach den jeweiligen Tätigkeiten; eine akademische Ausbildung ist daher nicht in jedem Fall gefordert. Die Forderung der Unabhängigkeit der Qualitätskontrolle von der Herstellung geht auf Abschnitt 2.3 in Teil I des EG - GMP Leitfadens zurück.

In Absatz 3 wird festgelegt, dass für die erlaubnisfreie Herstellung (einschließlich der Freigabe) von Arzneimitteln, die gemäß § 2 Abs. 2 Nr. 1a, 2, 3 oder 4 des Arzneimittelgesetzes als Arzneimittel gelten, anstelle der im Arzneimittelgesetz genannten Leiter der Herstellung und der Qualitätskontrolle Personen betriebsintern festzulegen sind, die deren Aufgaben und Funktionen übernehmen.

Zu § 13 (Herstellung)

In Absatz 1 wird auf die Notwendigkeit schriftlicher Anweisungen sowie die ordnungsgemäße Herstellung entsprechend Artikel 10 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG verwiesen. Dies gilt auch für die Herstellung von Zwischenprodukten. Zur ordnungsgemäßen Herstellung

gehört insbesondere die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis oder, soweit es sich um Herstellungstätigkeiten in Gewebereinrichtungen handelt, die Einhaltung der Guten fachlichen Praxis. Zu den anerkannten pharmazeutischen Regeln gehören insbesondere die des Arzneibuchs. Die Einschränkung hinsichtlich der Freigabe trägt der durch das 14. AMGÄndG vorgenommenen Änderungen des Begriffs Herstellen (§ 4 Abs. 14 des Arzneimittelgesetzes) Rechnung.

Absatz 2 beinhaltet zusätzliche Anforderungen für zugelassene oder registrierte Arzneimittel und für Prüfpräparate. Absatz 2 gilt auch für Arzneimittel, die gemäß § 36 oder § 39 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes von der (Einzel-)Zulassung oder (Einzel-)Registrierung befreit sind; die Herstellungsanweisung muss hier den Anforderungen der Verordnung über Standardzulassungen oder über Standardregistrierungen entsprechen.

Absatz 3 legt die für Arzneimittel über die Absätze 1 und 2 hinausgehenden Anforderungen fest. Satz 1 entspricht Artikel 46 Buchstabe f der geänderten Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 50 Buchstabe f der geänderten Richtlinie 2001/82/EG, womit festgelegt wird, dass Human- und Tierarzneimittel nur aus GMP-gemäß hergestellten Wirkstoffen und darüber hinaus Humanarzneimittel nur aus GMP-gemäß hergestellten bestimmten Hilfsstoffen, für die diese Verordnung Anwendung findet, hergestellt werden dürfen. Mit der Einschränkung in Satz 1 wird der Herstellung in Gewebereinrichtungen, die zumindest nach der Guten fachlichen Praxis arbeiten müssen, Rechnung getragen. Die Forderung der GMP-gemäßen Herstellung der Wirkstoffe für Prüfpräparate gilt in eingeschränktem Maße. Jedoch ist mindestens dann eine volle GMP-gemäße Herstellung zu fordern, wenn der Wirkstoff bereits in der sonstigen Arzneimittelherstellung Einsatz findet. Einzelheiten der Anforderungen an Wirkstoffe für Prüfpräparate finden sich in Abschnitt 19 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Mit den in Satz 3 genannten Ausgangsstoffen sind Wirkstoffe, Hilfsstoffe i.S.v. § 1 Nr. 5 und andere Ausgangsstoffe gemeint.

Absatz 4 entspricht Artikel 10 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG und ist inhaltlich gegenüber dem bisher geltenden Text unverändert.

Absatz 5 legt die Notwendigkeit von Validierungen und Revalidierungen für die Herstellungsverfahren fest. Die Regelung orientiert sich für Arzneimittel an Artikel 10 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG. Satz 3 ist gegenüber der bisher geltenden Regelung inhaltlich unverändert und entspricht Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2003/94/EG. Zu den als kritisch einzustufenden Phasen eines Herstellungsverfahrens gehören insbesondere solche, die die Sicherheit des Produktes beeinflussen können, wie beispielsweise die Sterilisation.

Absatz 6 trägt insbesondere Artikel 10 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG Rechnung. Zu den erforderlichen Mitteln gehören sowohl Sach- als auch Personalmittel.

Absatz 7 legt fest, dass über jede Herstellung entsprechend Protokoll zu führen ist und ist gegenüber dem bisher geltenden Text inhaltlich unverändert. Der Hinweis auf die Dokumentation und Prüfung eventueller Abweichungen entspricht Artikel 10 Abs. 1 der Richtlinie 2003/94/EG.

Absatz 8 regelt die Bestätigung des Leiters oder der Leiterin der Herstellung über die ordnungsgemäße Chargenherstellung und entspricht der bisher geltenden Regelung. Die Bestätigung kann eigenhändig oder im Sinne von § 10 Abs. 2 erfolgen. Die Leitung der Herstellung kann sich entsprechend den Vorgaben in Abschnitt 2.2 in Teil I des EG - GMP Leitfadens von Personen ausreichender Qualifikation in Fällen kurzfristiger Verhinderung, insbesondere durch Krankheit oder Urlaub, von Personen ausreichender Qualifikation vertreten lassen. Der Vertreter oder die Vertreterin ist innerbetrieblich zu benennen.

Zu § 14 (Prüfung)

In Absatz 1 wird entsprechend der bisher geltenden Regelung festgelegt, dass für alle notwendigen Prüfungen zuvor erstellte schriftliche Prüfanweisungen vorliegen müssen. Die Prüfanweisungen müssen die Probenahme, die Prüfung sowie die damit im Zusammenhang stehenden Arbeitsgänge im Einzelnen beschreiben und geeignet sein, die Qualitätsmerkmale oder Verunreinigungen zu erkennen. Zur ordnungsgemäßen Prüfung gehört insbesondere die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis oder, soweit es sich um Prüfungsaktivitäten in Gewebearrichtungen handelt, die Einhaltung der Guten fachlichen Praxis. Zu den anerkannten pharmazeutischen Regeln gehören insbesondere die des Arzneibuchs. Satz 3 ist aus § 16 der bisher geltenden Verordnung überführt worden.

Absatz 2 legt die zusätzlichen Anforderungen für zugelassene oder registrierte Arzneimittel oder für Prüfpräparate fest. Die Regelung gilt auch für Arzneimittel, die gemäß § 36 oder § 39 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes von der (Einzel-)Zulassung oder (Einzel-)Registrierung freigestellt sind; die Prüfanweisung muss hier den Anforderungen der Verordnung über Standardzulassungen oder über Standardregistrierungen entsprechen.

Absatz 3 enthält analog zu § 13 Abs. 5 das Erfordernis der Validierung und Revalidierung.

Absatz 4 legt fest, dass über jede Prüfung entsprechend Protokoll zu führen ist und ist gegenüber der bisher geltenden Regelung inhaltlich unverändert. Mit Satz 3 wird die Bestätigung des Leiters oder der Leiterin der Qualitätskontrolle über die ordnungsgemäße Chargenprüfung geregelt. Die Bestätigung kann eigenhändig oder im Sinne von § 10 Abs. 2 erfolgen. Die Leitung der Qualitätskontrolle kann sich entsprechend den Vorgaben in Teil I Abschnitt 2.2 des EG - GMP Leitfadens in Fällen kurzfristiger Verhinderung, insbesondere durch Krankheit oder Urlaub, von Personen ausreichender Qualifikation vertreten lassen. Der Vertreter oder die Vertreterin ist innerbetrieblich zu benennen.

In Absatz 5 regelt die Kenntlichmachung des jeweiligen Qualitätsstatus. Die Kenntlichmachung kann auch durch elektronische Maßnahmen erfolgen. Die Regelung ist gegenüber der bisher geltenden Vorschrift unverändert.

Absatz 6 trägt Abschnitt 5.61 bis 5.65 in Teil I zum EG - GMP Leitfaden Rechnung und entspricht dem bisherigen § 7 Abs. 2. Die Kenntlichmachung kann durch entsprechende Kennzeichnung oder durch elektronische Maßnahmen erfolgen. Zu den weiteren zu ergreifenden Maßnahmen gehören insbesondere die Vernichtung, Rückgabe an den Lieferanten oder, soweit dies den Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen entspricht, die Umarbeitung.

Zu § 15 (Kennzeichnung)

In Absatz 1 werden allgemeine Festlegungen zur Kennzeichnung von Arzneimitteln getroffen, die keine Fertigarzneimittel sind.

In Absatz 2 und 3 werden Festlegungen zur Kennzeichnung von Arzneimitteln getroffen, die nach § 2 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes als Arzneimittel gelten und zur Anwendung an Tieren vorgesehen sind. Der Begriff wirksame Bestandteile wurde in Anpassung an das 14. AMGÄndG ersetzt und die Kennzeichnungsanforderungen an Arzneimittel nach § 2 Abs. 2 Nr. 4 des Arzneimittelgesetzes angepasst, da eine Prüfung der seit 1988 bestehenden Regelung ergeben hat, dass die Anforderungen nach § 10 Abs. 3 und 5 AMG für die betroffene Arzneimittelgruppe nicht relevant sind.

Absatz 4 entspricht der bisher geltenden Regelung unter Anpassung des Begriffs Registernummer an das 14. AMGÄndG.

Zu § 16 (Freigabe zum Inverkehrbringen)

In Absatz 1 wird festgelegt, dass für die Freigabe ebenso wie für die sonstige Herstellung oder die Prüfung eine schriftliche Verfahrensbeschreibung erforderlich ist. Die Vorschrift entspricht Abschnitt 4.24 in Teil I und Abschnitt 11.11 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Gemäß Abschnitt 8.4. in Anhang 16 zum EG - GMP Leitfaden wird deutlich gemacht, dass die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes über ausreichende Kenntnisse bezüglich der Produkte und der Verfahren verfügen muss, um ihrer Aufgabe nachkommen zu können.

In Absatz 2 werden entsprechend der bisher in § 7 Abs. 1 geltenden Regelung die Voraussetzungen für die Freigabe gemäß § 19 des Arzneimittelgesetzes geregelt. Der Hinweis auf die Berücksichtigung der über das Herstellungs- und Prüfprotokoll hinausgehenden Erkenntnisse dient zur Klarstellung und entspricht Artikel 11 Abs. 3 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG. Hinsichtlich der in Nummer 4 genannten Zulassungs- oder Registrierungsunterlagen ist bei Arzneimitteln, die gemäß § 36 oder § 39 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes von der (Einzel-)Zulassung oder (Einzel-)Registrierung befreit sind, die entsprechende Monographie in der Verordnung über Standardzulassungen oder über Standardregistrierungen zu beachten. Die Routinepflichten der sachkundigen Person vor der Freigabe bestimmen sich insbesondere aus Abschnitt 8 in Anhang 16 zum EG - GMP Leitfaden.

Die in Absatz 3 geregelten Besonderheiten für die Freigabe von medizinischen Gasen stellen eine Notwendigkeit aus der Praxis dar.

Absatz 4 trifft Regelungen zum Freigabeverfahren im Falle einer Herstellung oder Prüfung in mehreren Stufen oder an mehreren Orten. Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes, die für die Freigabe zum Inverkehrbringen verantwortlich ist, kann sich auf die Bestätigungen der genannten anderen sachkundigen Personen unter bestimmten Voraussetzungen beziehen. Hierzu gehört insbesondere die Kenntnis über das QM-System, in dessen Rahmen diese Personen arbeiten.

Absatz 5 beinhaltet eine wesentliche Routinepflicht der sachkundigen Person entsprechend Anhang 16 zum EG - GMP Leitfadens. Zu den ausreichend sachkundigen anderen Personen, die Audits vor Ort durchführen können, gehören insbesondere solche, die über die Sachkenntnis nach Artikel 48 der Richtlinie 2001/83/EG oder Artikel 52 der Richtlinie 2001/82/EG verfügen. Sie gelten als geeignet, wenn sie keine finanziellen oder sonstigen Interessen haben, die ihre Neutralität beeinflussen können. Die Berechtigung zur Durchführung der Herstellungs- und Prüfaktivitäten ist in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum für Arzneimittel die Herstellungserlaubnis. In anderen Ländern können anstelle der formalen Erlaubnis andere Regelungen zu berücksichtigen sein, bei Prüfpräparaten bis hin zur Möglichkeit der Herstellung ohne formale Erlaubnis.

Absatz 6 regelt die Vertretung der sachkundigen Person für die Freigabe. Sie darf sich nur von Personen gleicher Sachkenntnis vertreten lassen. Zu den Personen, die zur Freigabe befugt sind, gehören auch sachkundige Personen nach Artikel 48 der Richtlinie 2001/83/EG oder nach Artikel 52 der Richtlinie 2001/82/EG sowie solche, die unter die Übergangsvorschrift des § 141 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes fallen. Eine ständige Vertretung mit der Möglichkeit, alternativ die Freigabe durchzuführen, ist damit nicht gegeben.

Absatz 7 geht auf eine Forderung aus Artikel 46 Buchstabe e der Richtlinie 2001/83/EG bzw. aus Artikel 50 Buchstabe e der Richtlinie 2001/82/EG zurück. Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes kann ihrer verantwortungsvollen Aufgabe nur nachkommen, wenn ihr alle notwendigen personellen und materiellen Mittel zur Verfügung stehen. Dazu gehört auch die notwendige Sorgfaltspflicht bei der Auswahl der Leitung der Herstellung und der Qualitätskontrolle bezüglich deren Kenntnisse und Fähigkeiten.

Zu § 17 (Inverkehrbringen und Einfuhr)

In Absatz 1 Satz 1 wird die Freigabe als Voraussetzung für das Inverkehrbringen festgelegt. Soweit die Herstellung außerhalb des Geltungsbereichs des Arzneimittelgesetzes erfolgt ist, wird auf die notwendige Testung im Geltungsbereich des Gesetzes verwiesen. Die Vorschrift entspricht für Arzneimittel Artikel 51 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 55 Abs. 1 der Richtlinie 2001/82/EG und ist gegenüber der bisher geltenden Regelung unverändert.

Absatz 2 regelt, dass eine in einem anderen Mitgliedstaat der EU oder des EWR durchgeführte Prüfung als gleichwertig mit einer im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes erfolgten Prüfung anzusehen ist. Voraussetzung ist aber, dass die erforderlichen Kontrollberichte über die im EU- oder EWR-Ausland durchgeführten Prüfungen der im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes verantwortlichen sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes übermittelt werden.

Absatz 3 definiert die Bedingungen für das Inverkehrbringen, wenn die genannten Produkte aus einem Drittland eingeführt werden, unabhängig davon, ob diese Produkte in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hergestellt wurden. Die Regelung entspricht Artikel 51 Abs. 1 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 55 Abs. 1 Buchstabe b der Richtlinie 2001/82/EG und ist inhaltlich gegenüber der bisher geltenden Vorschrift unverändert.

In Absatz 4 werden Festlegungen für Prüfpräparate getroffen, für die die erforderlichen Unterlagen der sachkundigen Person nicht zugänglich sind. Die Vorschrift ist gegenüber der bisherigen Regelung unverändert und entspricht Artikel 13 Abs. 3 Buchstabe c der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 S. 34).

Absatz 5 konkretisiert die Dokumentationspflichten der sachkundigen Person nach § 19 des Arzneimittelgesetzes. Mit dem Eintrag in das Register oder in ein vergleichbares Dokument wird insbesondere bestätigt, dass die Arzneimittelcharge in Übereinstimmung mit den geltenden Regeln, insbesondere der Herstellungserlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes und, soweit es sich um zulassungs- oder registrierungspflichtige Arzneimittel handelt, in Übereinstimmung mit der Zulassung oder Registrierung hergestellt und geprüft wurde. Die Regelung entspricht Artikel 51 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 55 Abs. 3 der Richtlinie 2001/82/EG sowie für Prüfpräparate Artikel 13 Abs. 4 der Richtlinie 2001/20/EG.

Absatz 6 entspricht § 6 Abs. 1 und 2 der Großhandelsbetriebsverordnung.

Zu § 18 (Rückstellmuster)

Absatz 1 regelt die Aufbewahrung von Rückstellmustern. Er entspricht für Arzneimittel Artikel 11 Abs. 4 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG. Die Zuweisung der Verantwortlichkeit in Satz 1 erfolgt entsprechend Abschnitt 6.2 in Anhang 19 zum EG - GMP Leitfadens. Unter ausreichender Menge wird gemäß Abschnitt 4.1 in Anhang 19 zum EG - GMP Leitfadens die Menge verstanden, die mindestens zweimal eine vollständige analytische Nachtestung gemäß der jeweiligen Zulassungsunterlagen erlaubt. Für die in Satz 1 genannten Zwecke sind vollständig gekennzeichnete und im Endbehältnis verpackte Rückstellmuster als Fertigarzneimittel aufzubewahren, wenn auf eine zusätzliche Aufbewahrung der äußeren Umhüllungen, Kennzeichnungsmaterialien und Packungsbeilagen verzichtet werden soll. Satz 5 geht zurück auf Abschnitt 9 in Anhang 19 zum EG - GMP Leitfadens. Da durch das Öffnen der jeweiligen Sekundärverpackungen ein Verwechslungsrisiko besteht, ist eine Rückstellmusterlagerung unerlässlich.

In Absatz 2 werden Regelungen entsprechend Artikel 11 Abs. 4 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EWG für die Aufbewahrung von Mustern von Ausgangsstoffen für die Arzneimittelherstellung festgelegt.

Absatz 3 regelt die Aufbewahrung von Rückstellmustern bei Prüfpräparaten, ist gegenüber der bisher geltenden Regelung unverändert und entspricht Artikel 11 Abs. 4 der Richtlinie 2003/94/EG.

In Absatz 4 wird entsprechend Abschnitt 8.1 im Anhang 19 zum EG - GMP Leitfadens festgelegt, wo die Rückstellmuster aufzubewahren sind. Sofern diese in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum gelagert werden, müssen dort auch Muster über die deutsche Kennzeichnung und Verpackung vorhanden sein.

Zu § 19 (Beanstandungen und Rückruf)

In Absatz 1 wird entsprechend der Vorgabe des § 63a Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes festgelegt, dass der oder die Stufenplanbeauftragte für die ordnungsgemäße Bearbeitung von Meldungen über Arzneimittelrisiken und Beanstandungen verantwortlich ist. Der Begriff Arzneimit-

telrisiken wird in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (Stufenplan) definiert.

In Absatz 2 wird gemäß Artikel 13 Abs.1 der Richtlinie 2003/94/EG die Verpflichtung des oder der Stufenplanbeauftragten zur Information der zuständigen Behörde festgelegt. In Satz 2 wird außerdem klargestellt, dass der oder die Stufenplanbeauftragte die zuständige Behörde auch über Arzneimittelfälschungen, die gemäß Artikel 1 Nr. 3.9 der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes zu den Arzneimittelrisiken zählen, unterrichten muss.

In Absatz 3 wird insbesondere auf die Anzeigepflicht über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gegenüber der Bundesoberbehörde entsprechend § 63b des Arzneimittelgesetzes verwiesen.

Absatz 4 fasst die für Prüfpräparate relevanten Regelungen zusammen und ist gegenüber der bisher geltenden Regelung inhaltlich unverändert.

Absatz 5 enthält Anforderungen an die Dokumentation durch den Stufenplanbeauftragten oder die Stufenplanbeauftragte und ist gegenüber der bisher geltenden Regelung unverändert.

In Absatz 6 Satz 1 werden die Vertretungsmöglichkeit für den Stufenplanbeauftragten oder die Stufenplanbeauftragte und unter Berücksichtigung von Abschnitt 8.8 in Teil I des EG - GMP Leitfadens die Unabhängigkeit verdeutlicht. Der Hinweis auf die lokale Verfügbarkeit geht auf § 63a Abs. 1 Satz 1 zurück, der zuletzt durch das 14. AMGÄndG geändert wurde.

Absatz 7 sieht aus Gründen der Arzneimittelsicherheit vor, dass auch in Betrieben und Einrichtungen, für die Stufenplanbeauftragte nicht gesetzlich vorgeschrieben sind, eine Person mit der Bearbeitung von Beanstandungen betreffend Arzneimittelrisiken beauftragt werden und für die Erfüllung der damit verbundenen Verpflichtungen verantwortlich sein muss. Absatz 7 entspricht inhaltlich der bisher geltenden Regelung.

In Absatz 8 werden Voraussetzungen festgelegt, die dem oder der Stufenplanbeauftragten oder der beauftragten Person ermöglichen sollen, ihren Verpflichtungen ordnungsgemäß nachkommen zu können.

Zu § 20 (Aufbewahrung der Dokumentation)

Absatz 1 regelt die Dauer der Aufbewahrung für die Dokumentation. Grundsätzlich beträgt die Mindestaufbewahrungsfrist 1 Jahr nach Ablauf des Verfalldatums der Arzneimittel, mindestens aber 5 Jahre. Der Hinweis darauf, dass die Unterlagen innerhalb der Betriebsstätte bzw. der von der Erlaubnis nach den §§ 13 oder 72 des Arzneimittelgesetzes erfassten Räume aufzubewahren sind, geht für Gewebezubereitungen auf Abschnitt 1.4.4. in Anhang IV der Richtlinie 2006/17/EG zurück. Die Anforderungen sind auf die sonstigen Arzneimittel zu übertragen, um auch für diese eine sichere Aufbewahrung zu gewährleisten.

In Absatz 2 wird entsprechend Artikel 4 der Richtlinie 2005/61/EG der Kommission vom 30. September 2005 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in Bezug auf die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit und die Meldung ernster Zwischenfälle und ernster unerwünschter Reaktionen (ABl. EU Nr. L 256 S. 32) festgelegt, welche Daten zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit abweichend von der in Absatz 1 genannten Mindestaufbewahrungszeit mindestens 30 Jahre lang aufzubewahren sind.

Absatz 3 beruht auf Artikel 8 Abs. 4 der Richtlinie 2004/23/EG.

Absatz 4 regelt die Aufbewahrung der Dokumentation von Prüfpräparaten gemäß Artikel 9 Abs. 1 der Richtlinie 2003/94/EG und entspricht der bisher gültigen Vorschrift.

Abschnitt 4**Wirkstoffe nicht menschlicher Herkunft****Zu § 21 (Organisationsstruktur)**

Absatz 1 trägt Abschnitt 2.12 bis 2.13 sowie 2.20 in Teil II des EG - GMP Leitfadens Rechnung. Die Qualitätssicherungseinheit kann sowohl Aufgaben der Qualitätssicherung als auch der Qua-

litätskontrolle übernehmen. Zu den qualitätsbezogenen Angelegenheiten gehört insbesondere die Überprüfung und Genehmigung qualitätsrelevanter Unterlagen.

Absatz 2 richtet sich an Betriebe, die für die Wirkstoffherstellung oder -einfuhr einer Erlaubnis nach dem Arzneimittelgesetz bedürfen und somit verantwortliche Personen gemäß § 12 Abs. 1 Nummer 1 und 2 benötigen.

In Absatz 3 wird festgelegt, dass für die erlaubnisfreie Wirkstoffherstellung oder -einfuhr die zur jeweiligen Zwischen- oder Endfreigabe berechtigten Personen zu spezifizieren sind. Die Vorschrift entspricht Abschnitt 2.14 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

Zu § 22 (Herstellung)

Absatz 1 fordert für die Durchführung von Herstellungsvorgängen das Vorliegen schriftlicher Anweisungen sowie eine GMP-gemäße Produktion, um von Charge zu Charge Gleichförmigkeit zu gewährleisten. Dies gilt auch für die Herstellung von Zwischenprodukten. Die Vorgaben für die Inprozesskontrollen sollen gemäß Abschnitt 8.30 in Teil II des EG - GMP Leitfadens auch die zugehörigen Akzeptanzkriterien einschließen.

Absatz 2 regelt die Verantwortung des Leiters oder der Leiterin der Herstellung in erlaubnispflichtigen Betrieben und Einrichtungen hingewiesen. Satz 2 geht zurück auf die Abschnitte 2.22 und 8.32 in Teil II des EG - GMP Leitfadens, die die Aufgaben der Qualitätssicherungseinheit näher definieren.

Die Regelung in Absatz 3 stellt eine Notwendigkeit aus der Praxis dar.

Absatz 4 entspricht insbesondere den Abschnitten 4.13, 4.42 und 5.15 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Zu den möglichen Maßnahmen gehören vor allem die Produktion in räumlich abgetrennten Bereichen oder in Kampagnen oder aber auch die Herstellung in geschlossenen Systemen. Auch mit der Anordnung der Räume und geeigneten Regelungen zum Material- und Personalfluss kann ein wesentlicher Beitrag erbracht werden, dass Verwechslungen oder Kontaminationen vermieden werden.

Absatz 5 betrifft das Erfordernis der Validierung und Revalidierung und orientiert sich an den Regelungen in Abschnitt 12 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Zu den als kritisch anzusehenden Verfahren gehören solche, die mit potentiellen Gefahren für die Produktsicherheit verbunden sind und im Regelfall während der Entwicklungsphase der Wirkstoffe definiert werden.

Absatz 6 legt fest, dass über jede Produktion entsprechend Protokoll zu führen ist. Der Hinweis auf die Dokumentation und Prüfung eventueller Abweichungen entspricht Abschnitt 6.72 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

Absatz 7 enthält Anforderungen an die Bestätigung durch den Leiter oder die Leiterin der Herstellung. Die Bestätigung kann eigenhändig oder im Sinne von § 10 Abs. 2 erfolgen. Die Leitung der Herstellung kann sich in Fällen kurzfristiger Verhinderung, insbesondere durch Krankheit oder Urlaub, von Personen ausreichender Qualifikation vertreten lassen. Der Vertreter oder die Vertreterin ist innerbetrieblich zu benennen. Satz 2 beruht auf Abschnitt 2.3 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

Zu § 23 (Prüfung)

In Absatz 1 wird festgelegt, dass für alle notwendigen Prüfungen zuvor erstellte Prüfanweisungen vorliegen müssen. Die Prüfanweisungen müssen die Probenahme, die Prüfung sowie die damit im Zusammenhang stehenden Arbeitsgänge im Einzelnen beschreiben. Satz 2 beruht auf Abschnitt 9.12 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

Absatz 2 legt die Verantwortlichkeit des Leiters oder der Leiterin der Qualitätskontrolle in erlaubnispflichtigen Betrieben und Einrichtungen fest. Satz 2 beruht auf Abschnitt 11.12 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

Absatz 3 betrifft die erforderlichen Validierungen und Revalidierungen (s. oben zu § 14 Abs. 3).

Absatz 4 legt Anforderungen an die Dokumentation aller durchgeführten Prüfungen entsprechend Abschnitt 6.60 in Teil II des EG - GMP Leitfadens fest.

Absatz 5 enthält Anforderungen an die Bestätigung durch den Leiter oder die Leiterin der Qualitätskontrolle für alle durchgeführten Prüfungen. Die Bestätigung kann eigenhändig oder im Sinne von § 10 Abs. 2 erfolgen. Die Leitung der Qualitätskontrolle kann sich in Fällen kurzfristiger Verhinderung, insbesondere durch Krankheit oder Urlaub, von Personen ausreichender Qualifikation vertreten lassen. Der Vertreter oder die Vertreterin ist innerbetrieblich zu benennen.

Absatz 6 betrifft die Kenntlichmachung des jeweiligen Qualitätsstatus. Die Kenntlichmachung kann auch durch elektronische Maßnahmen erfolgen.

Absatz 7 enthält Regelungen für Produkte, die nicht den Anforderungen genügen und entspricht Abschnitt 7.44 sowie 14 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Die Kenntlichmachung kann durch entsprechende Kennzeichnung oder durch elektronische Maßnahmen erfolgen.

Zu § 24 (Kennzeichnung)

Mit Absatz 1 wird festgelegt, dass für das Kennzeichnen ebenso wie für andere Herstellungsschritte, die unter die Begriffsbestimmung des § 4 Abs. 14 des Arzneimittelgesetzes bzw. Artikel 46a der Richtlinie 2001/83/EG oder Artikel 50a Richtlinie 2001/82/EG fallen, Verfahrensbeschreibungen vorliegen müssen. Bei der erlaubnispflichtigen Wirkstoffherstellung ist das Kennzeichnen daher dem Verantwortungsbereich des Leiters oder der Leiterin der Herstellung zuzuordnen. Satz 3 beruht auf den Abschnitten 2.22 und 8.32 in Teil II des EG - GMP Leitfadens, die die Aufgaben der Qualitätssicherungseinheit näher definieren.

Mit Absatz 2 werden spezifische Kennzeichnungsvorschriften für Zwischenprodukte und Wirkstoffe festgelegt, soweit diese an einen anderen Bereich außerhalb des Herstellers weitergegeben werden sollen. Die Vorgaben erfolgen in Anlehnung an Abschnitt 9.43, 17.20, 17.60 und 17.61 in Teil II des EG - GMP Leitfadens sowie Abschnitt 6.8. des WHO Technical Report Series, No. 917, 2003, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations, Anhang 2, Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting material. Soweit mehrere Hersteller in den Herstellungsprozess involviert waren, soll der Hersteller des Endprodukts angegeben werden.

Mit den *Nummern 7* und *8* werden (für die Nummer 7 in Anpassung an § 10 Abs. 1 Nr. 8a des Arzneimittelgesetzes) zusätzliche Angaben gefordert, die der Charakterisierung des Wirkstoffs und der unmittelbaren Sicherheit im Verkehr mit diesem Produkt dienen.

Zur Rückverfolgbarkeit müssen gemäß Abschnitt 17.60 und 17.61 in Teil II zum EG - GMP Leitfadens alle qualitäts- oder zulassungsbezogenen Informationen an den Kunden weitergegeben werden. Dazu gehören auch Angaben über den Originalhersteller und die von ihm vergebenen Chargenbezeichnungen für den fraglichen Wirkstoff oder das Zwischenprodukt. Die Verpflichtung zur Angabe in deutscher Sprache ist nicht auf solche Begriffe anzuwenden, die wissenschaftlich gebräuchlich sind. Mit Satz 5 soll ermöglicht werden, dass während des Transports beschädigte Behältnisse zur Sicherung der Ware und ihrer Qualität in neue Behältnisse umverpackt oder umgefüllt und entsprechend gekennzeichnet werden können, ohne dass dies als Herstellungstätigkeit im Sinne von § 4 Abs. 14 des Arzneimittelgesetzes angesehen wird.

Zu § 25 (Freigabe zum Inverkehrbringen)

In Absatz 1 wird festgelegt, dass für die Freigabe ebenso wie für die Herstellung oder die Laborkontrollen eine schriftliche Verfahrensbeschreibung erforderlich ist. Die Verfahrensbeschreibung muss insbesondere die Kriterien festlegen, nach denen die Freigabe erfolgen darf.

Absatz 2 betrifft die Verantwortung der sachkundigen Person in erlaubnispflichtigen Betrieben und Einrichtungen für die Produkte, die die Erlaubnispflicht auslösen. Satz 2 geht zurück auf die Abschnitte 2.22 und 10.20 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Gemäß Abschnitt 6.73 in Teil II des EG - GMP Leitfadens kann die Qualitätssicherungseinheit die Verantwortung für die Freigabe von Zwischenprodukten auf die Produktionseinheit übertragen, sofern die Produkte den Kontrollbereich der Herstellerfirma nicht verlassen. Satz 2, zweiter Halbsatz beruht auf Abschnitt 2.14 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

In Absatz 3 werden die Voraussetzungen für die Freigabe geregelt. Das Erfordernis der Berücksichtigung der über das Herstellungs- und Prüfprotokoll hinausgehenden Erkenntnisse geht auf Abschnitt 6.70 bis 6.72 in Teil II des EG - GMP Leitfadens zurück.

Die Regelung in Absatz 4 geht zurück auf Abschnitt 10.20 in Verbindung mit Abschnitt 17.20, 17.60 und 17.61 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Die Freigabe ist auch im Falle einer Teilerstellung, wie Umfüllen, Abfüllen, Abpacken oder Kennzeichnen, erforderlich. Eine Identitätsprüfung wird aus Sicherheitsgründen für unverzichtbar gehalten. Zu den in Abschnitt 17.60 in Teil II des EG - GMP Leitfadens genannten qualitäts- und zulassungsbezogenen Informationen gehören auch die Herstellungs- und Prüfverfahren. Die Kenntnis des vom Originalhersteller angewandten Herstellungsverfahrens ist erforderlich, da diese Grundvoraussetzung für die Fest-

stellung ist, auf welche Inhaltsstoffe, insbesondere Verunreinigungen zu prüfen ist. Neben den Prüfergebnissen ist die Angabe der Prüfmethode unverzichtbar, da nur daraus auf die Aussagekraft der Prüfergebnisse geschlossen werden kann. Zu den vom Originalhersteller mitzuliefernden Unterlagen gehören nicht die vertraulichen Angaben, die sich insbesondere im Drug Master File finden.

Satz 2 zur Überprüfung des Verfall- oder Nachtestdatums entspricht Abschnitt 17.50 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

Zu § 26 (Inverkehrbringen und Einfuhr)

Absatz 1 bestimmt, dass die Freigabe Grundvoraussetzung für das Inverkehrbringen ist. Dies gilt auch, wenn es sich nur um eine eingeschränkte Herstellung, wie z.B. Umfüllen, Abfüllen, Abpacken oder Kennzeichnen oder eine Einfuhr handelt. Gemäß Artikel 46a der Richtlinie 2001/83/EG bzw. Artikel 50a der Richtlinie 2001/82/EG umfasst die Herstellung von als Ausgangsstoffen verwendeten Wirkstoffen auch die teilweise Herstellung sowie die Einfuhr. Eine Erlaubnis nach § 72 sowie ein Zertifikat nach § 72a des Arzneimittelgesetzes ist nur für die Einfuhr der dort genannten Wirkstoffe erforderlich.

Absatz 2 legt fest, dass der Empfänger der Produkte entsprechend Abschnitt 17.60 in Teil II des EG - GMP Leitfadens alle wesentlichen Informationen, auch die des Originalherstellers, insbesondere zu den chargenbezogenen Analysendaten, erhalten muss. Durch die Informationen soll ein wesentlicher Beitrag erbracht werden, dass unnötige Risiken, vor allem Verwechslungen, Fälschungen und Kontaminationen der Wirkstoffe so weit wie möglich minimiert werden.

Absatz 3 enthält eine Sonderregelung für den sog. „Transithandel“. Von den Erfordernissen der Freigabe und der Mitlieferung der qualitäts- und zulassungsbezogenen Dokumentationen für den Empfänger ist abzusehen, wenn die Wirkstoffe zum unveränderten Export in Drittstaaten außerhalb der Europäischen Union bzw. des Europäischen Wirtschaftsraums importiert werden. Damit wird praktischen Bedürfnissen des internationalen Transitverkehrs entsprochen, der auch mit Nicht-EU bzw. nicht EWR-Staaten über Handelsumschlagplätze wie z.B. Hamburg abgewickelt wird. Sofern die betreffenden Wirkstoffe im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes Herstellungsschritten im Sinne des Artikels 46a Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG (Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel) bzw. des Artikels 50a Abs. 1 der Richtlinie 2001/82/EG (Gemeinschaftskodex für Tierarzneimittel) unterworfen werden, z.B. eine Umverpackung oder Umetikettierung erfolgt, oder die betreffenden Wirkstoffe nicht zum weiteren Export an Empfän-

ger außerhalb der Europäischen Union oder des Europäischen Wirtschaftsraums bestimmt sind, findet Absatz 3 keine Anwendung. Dies ergibt sich aus Artikel 46a Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. aus Artikel 50a Abs. 1 der Richtlinie 2001/82/EG, wonach grundsätzlich bereits die Einfuhr von als Ausgangsstoffen verwendeten Wirkstoffen in das Gebiet der Europäischen Union als arzneimittelrechtliche „Herstellung“ anzusehen ist. Gleiches gilt, wenn die Wirkstoffe zwar für den (weiteren) Export in Drittländer bestimmt sind, jedoch innerhalb der Europäischen Union sonstige Herstellungsschritte im Sinne der genannten Richtlinienbestimmungen vorgenommen werden.

Zu § 27 (Rückstellmuster)

In Absatz 1 wird die grundsätzliche Aufbewahrung von Rückstellmustern für jede hergestellte Wirkstoffcharge entsprechend Abschnitt 11.71 und 11.72 in Teil II des EG - GMP Leitfadens festgelegt. Unter ausreichender Menge ist die Menge zu verstehen, die mindestens zweimal eine vollständige analytische Nachtestung gemäß dem Arzneibuch oder nach der Spezifikation ermöglicht. Der Hinweis auf mögliche Ausnahmen erfolgt analog zu § 18 Abs. 1 Satz 6.

In den Absätzen 2 und 3 wird die Aufbewahrungszeit für die Rückstellmuster entsprechend Abschnitt 11.71 in Teil II des EG - GMP Leitfadens in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Verfalldatums oder eines Nachtestdatums festgelegt.

Zu § 28 (Beanstandungen und Rückruf)

Absatz 1 legt entsprechend Abschnitt 15.10 und 17.70 bis 17.71 in Teil II des EG - GMP Leitfadens fest, dass alle Beanstandungen, soweit sie qualitätsbezogen sind, zu dokumentieren und zu untersuchen sind. Anforderungen an die Dokumentation ergeben sich aus Abschnitt 15.11 in Teil II des EG - GMP Leitfadens.

In Absatz 2 wird die Verpflichtung zur Prüfung und zur Durchführung eines Rückrufs festgelegt. Die Vorschrift entspricht Abschnitt 15.13 bis 15.14 in Teil II des EG - GMP Leitfadens. Satz 3 entspricht bezüglich der Verpflichtung zur Information der Behörden Abschnitt 15.15 in Teil II des EG - GMP Leitfadens und stellt bezüglich der Information der betroffenen Empfänger eine Notwendigkeit aus der Praxis dar.

Absatz 3 regelt die Dokumentation bei Beanstandungen und Rückrufen.

Zu § 29 (Aufbewahrung der Dokumentation)

Die Absätze 1 und 2 regeln die Dauer der Aufbewahrung für die genannten Unterlagen und gehen auf Abschnitt 6.13 in Teil II des EG - GMP Leitfadens zurück.

In Absatz 3 wird entsprechend den Regelungen in Abschnitt 17.20, 17.60 und 17.61 in Teil II des EG - GMP Leitfadens festgelegt, welche Angaben und Unterlagen zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit mindestens aufzubewahren sind.

Abschnitt 5

Sondervorschriften

Zu § 30 (Ergänzende Regelungen für Fütterungsarzneimittel)

Die Vorschrift in Absatz 1 entspricht der Regelung des § 56 Abs. 3 und Abs. 4 Satz 1 AMG, damit an dieser Stelle die sich an den Hersteller von Fütterungsarzneimitteln richtenden Vorschriften möglichst weitgehend zusammengefasst werden. Das Verbot von Antibiotika in den verwendeten Mischfuttermitteln ist von dem Verweis auf die futtermittelrechtlichen Vorschriften bereits erfasst, da Antibiotika in Futtermitteln seit dem 1. Januar 2006 futtermittelrechtlich nicht mehr zulässig sind, eine ausdrückliche Erwähnung ist daher nicht mehr erforderlich.

Absatz 2 Satz 1 regelt, dass hinsichtlich der Einzelheiten über die Anforderungen der fachgerechten Herstellungspraxis der EG - GMP-Leitfaden – unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Fütterungsarzneimittel und des Standes der Wissenschaft – orientierend herangezogen werden soll. Der Anwendungsbereich des EG - GMP Leitfadens umfasst die Fütterungsarzneimittel zwar nicht, nach dem Gemeinschaftsrecht müssen die Mitgliedstaaten aber alle erforderlichen Maßnahmen treffen, damit sich die Herstellung von Fütterungsarzneimitteln nach den Regeln der fachgerechten Herstellungspraxis richtet.

In Absatz 2 Satz 2 wird klargestellt, dass durch die Anwendung von Herstellungsverfahren, die dem Stand der Technik entsprechen, Kontaminationen in Fütterungsarzneimitteln mit pharmakologisch wirksamen Stoffen, z. B. aus einer vorhergehenden Charge eines Fütterungsarzneimittels oder eines Futtermittels, soweit wie möglich zu vermeiden sind. Die Regelung in Satz 2, zweiter Halbsatz, wird aus § 6 Abs. 4 Nr. 3 bzw. 5 TÄHAV überführt und an § 56 Abs. 2 Satz 2 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes angepasst. Die stabile Verteilung der Arzneimittel-Vormischung im Fütterungsarzneimittel soll sicherstellen, dass die therapeutische Dosierung auch nach Transport und Lagerung über die Dauer der Haltbarkeit gewährleistet ist. Bei Beförderung von Fütterungsarzneimitteln in Tankwagen fehlt die sonst bei Arzneimitteln übliche Primärverpackung, die das Arzneimittel u. a. vor Kontamination schützt. Mit Satz 3 wird daher präzisiert, dass bei Abgabe von Fütterungsarzneimitteln in Tankwagen oder ähnlichen Behältnissen, diese vor der erneuten Benutzung soweit möglich zu reinigen sind, um eine unerwünschte Beeinflussung oder Kontamination zu vermeiden. Mit Satz 4 wird die bisherige Regelung des § 11 Abs. 4 Satz 3 in den neu eingefügten § 30 überführt. Damit werden die speziellen Regelungen zu Fütterungsarzneimitteln in einem Paragraphen zusammengefasst.

Die bisherige Regelung des § 6 Abs. 5 TÄHAV wird in Absatz 3 des neu eingefügten § 30 überführt. Zusätzlich zu der Prüfung auf Homogenität soll bei der stichprobenweisen Prüfung der Fütterungsarzneimittel auch auf Kontamination mit pharmakologisch wirksamen Stoffen, insbesondere aus vorhergehenden Chargen, untersucht werden. Diese Verpflichtung wird aufgrund der Ergebnisse von Inspektionen der Europäischen Kommission ergänzt. Bei der zur Herstellung verwendeten Arzneimittel-Vormischung handelt es sich um ein zugelassenes Arzneimittel, dass insofern bereits geprüft und freigegeben wurde, so dass eine erneute vollumfängliche Prüfung entfallen kann.

Absatz 4 regelt eine Ausnahme von § 12 Abs. 1 Satz 3, da nach § 14 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes bei der Herstellung von Fütterungsarzneimitteln der Leiter der Herstellung gleichzeitig der Leiter der Qualitätskontrolle sein kann, so dass eine Unabhängigkeit dieser Funktionen offensichtlich nicht möglich ist.

Die Vorschrift in Absatz 5 entspricht der Regelung des § 56 Abs. 4 Satz 3 AMG. Damit werden an dieser Stelle die sich an den Hersteller von Fütterungsarzneimitteln richtenden Vorschriften möglichst weitgehend zusammengefasst.

Absatz 6 stellt eine Notwendigkeit aus der Praxis dar. Insbesondere wenn die Herstellung des Fütterungsarzneimittels erst aufgrund einer vorgelegten Verschreibung erfolgt, kann es zur

schnellen Versorgung von Tieren erforderlich sein, dass das Fütterungsarzneimittel schon nach einer vorläufigen Freigabe durch eine beauftragte Person abgegeben werden kann.

Die Regelung in Absatz 7 wird aus § 6 Abs. 4 Nr. 4 TÄHAV überführt und angepasst. Damit müssen Chargenproben von Fütterungsarzneimitteln abweichend von § 18 Abs. 1 nur sechs Monate über das Verfalldatum hinaus aufbewahrt werden. Die kürzere Aufbewahrungsfrist ist angemessen, da Fütterungsarzneimittel nur auf Verschreibung und nur unmittelbar vom Hersteller an den Tierhalter abgegeben werden dürfen, so dass die Vertriebskette überschaubar ist und in der Regel von einer unmittelbaren Verfütterung ausgegangen werden kann.

In Absatz 8 wird festgelegt, dass Fütterungsarzneimittel nur nach Vorlage einer Verschreibung nach dem Muster der Anlage zur Verordnung über tierärztliche Hausapotheken abgegeben werden dürfen. Das Verfahren mit mehreren Durchschriften stellt sicher, dass entsprechend den Vorgaben der Richtlinie 90/167/EWG über Fütterungsarzneimittel alle Beteiligten – Tierarzt, Hersteller, Tierhalter – sowie die zuständige Behörde involviert sind und über die jeweils erforderlichen Informationen verfügen. Der Hersteller hat die bei ihm verbleibenden Originale der Verschreibungen fünf Jahre aufzubewahren und der Behörde auf Verlangen vorzulegen oder auszuhändigen. Die Behörde erhält damit die Möglichkeit, die Einhaltung der arzneimittelrechtlichen Vorschriften zu überwachen.

Absatz 9 legt fest, dass bei Abgabe von Fütterungsarzneimitteln an einen Tierhalter in einem anderen EU- oder EWR-Mitgliedstaat nicht die deutschen Formvorgaben der Verschreibung, sondern die des Bestimmungslandes maßgeblich sind. Satz 2 trägt dem Gemeinschaftsrecht Rechnung, nach dem das Bestimmungsland verlangen kann, dass jede Sendung eines Fütterungsarzneimittels in sein Hoheitsgebiet von einer Bescheinigung begleitet sein muss.

Zu § 31 (Ergänzende Regelungen für Blutspendeeinrichtungen)

Absatz 1 regelt die Besonderheiten des QM-Systems in Blutspendeeinrichtungen entsprechend Artikel 2 der Richtlinie 2005/62/EG. Die in Satz 1 genannten Besonderheiten gehen insbesondere zurück auf Abschnitt 1 im Anhang der o.g. Richtlinie. Mit Satz 2 wird klargestellt, dass die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes die Aufgabe der mit der Qualitätssicherung beauftragten Person übernehmen kann, auch wenn sie darüber hinaus bereits Leiter oder Leiterin der Qualitätskontrolle sein sollte. Dagegen ist eine Personenidentität der mit der Qualitätssicherung beauftragten Person mit dem Leiter oder der Leiterin der Herstellung gemäß

Abschnitt 2 Nr. 2 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG ausgeschlossen. Satz 3 trägt Artikel 2 Abs. 3 der Richtlinie 2005/62/EG Rechnung, wonach an Blutspendeeinrichtungen in Ländern, die nicht Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, vergleichbare Anforderungen zu stellen sind.

Absatz 2 legt entsprechend Abschnitt 2 Nr. 2 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG fest, dass die Arbeitsplatzbeschreibungen nicht nur für Mitarbeiter in leitender oder in verantwortlicher Stellung, sondern für das gesamte Personal, das die Qualität der Produkte beeinflussen kann, vorliegen müssen. Dazu gehört beispielsweise auch das Reinigungs- und Wartungspersonal.

Absatz 3 enthält besondere Anforderungen an die Räume und Ausrüstungen in Blutspendeeinrichtungen, einschließlich mobiler Standorte, entsprechend Abschnitt 3 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG. Die Leitung der Herstellung ist auch für die Sicherstellung der Eignung mobiler Standorte verantwortlich.

Zu den unter *Nummer 4* genannten Produkten, die getrennt gelagert werden müssen, gehören insbesondere solche, die unter Quarantäne stehen, die noch nicht freigegeben oder die zurückgewiesen oder zurückgerufen wurden oder aber auch Eigenblutspenden. Die Forderung nach bestimmten Ersatzvorkehrungen im Lagerbereich geht auf Abschnitt 3.5 Nummer 2 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG zurück.

Die in Absatz 4 aufgeführten Einzelheiten der Herstellungsanweisung und zum Herstellungsprotokoll bestimmen sich insbesondere aus § 7 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes und den Richtlinien 2004/33/EG und 2005/62/EG.

Zu den unter *Nummer 5* genannten Anforderungen an die Behältnisse gehören insbesondere deren CE-Kennzeichnung oder die Einhaltung gleichwertiger Standards bei der Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen in Ländern, die nicht Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind.

Das Erfordernis der mikrobiologischen Überwachung entspricht Abschnitt 2.2. in Anhang V der Richtlinie 2004/33/EG.

In Absatz 5 werden die Mindestanforderungen an die Probenahme und die Testung der Spende bzw. der daraus hergestellten Blutzubereitungen und der Spenderprobe, einschließlich der Eigenblutspenden, entsprechend den Abschnitten 6.2 und 6.3 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG sowie Anhang V der Richtlinie 204/33/EG festgelegt. Zu den spezifischen Spendergruppen in Satz 1 Nummer 4 gehören insbesondere Erstspender und Spender mit einer Transfusion in der Anamnese.

Absatz 6 geht zurück auf Abschnitt 4 Nr. 3 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG. Die Eignung der bei der Testung verwendeten Laborreagenzien ist durch entsprechende Daten zu bestätigen, wobei auf Erkenntnisse Anderer Bezug genommen werden kann.

Mit Absatz 7 werden unter Berücksichtigung von Abschnitt 6.5 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG zusätzliche Kriterien für die Kennzeichnung festgelegt. Die Kennzeichnung jeder Herstellungsstufe muss die Rückverfolgbarkeit zum Spender oder zur Spenderin ermöglichen und den Status, insbesondere ob es sich um ein freigegebenes oder ein nicht freigegebenes Produkt handelt, eindeutig charakterisieren. Als andere Maßnahmen kommen validierte, rechnergesteuerte Kontrollsysteme in Betracht.

Mit Absatz 8 wird den Besonderheiten der Kennzeichnung von Blut- und Frischplasmazubereitungen entsprochen. Die Forderung der zusätzlichen Kennzeichnung von Eigenblutspenden geht auf Artikel 7 der Richtlinie 2004/33/EG der Kommission vom 22. März 2004 zur Durchführung der Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich bestimmter technischer Anforderungen für Blut und Blutbestandteile (ABl. EU Nr. L 91 S. 25) zurück.

Mit Absatz 9 wird Abschnitt 6.6 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG umgesetzt, wonach nicht nur eine organisatorische, sondern auch eine physische Trennung zwischen freigegebenen und nicht freigegebenen Produkten, beispielsweise die Lagerung in unterschiedlichen Bereichen eines Raumes, gefordert wird. Mit Satz 3 wird festgelegt, dass nur solche Blutprodukte freigegeben werden dürfen, die allen Kriterien der Spezifikation entsprechen. Soweit autologe Spenden mit spezifischen Testergebnissen Verwendung finden sollen, ist dies in den Spezifikationen vorher entsprechend festzulegen. Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes kann Produkte, die von den Spezifikationen abweichen, gemäß Abschnitt 9.1 im Anhang der Richtlinie 2005/62/EG nur in Ausnahmefällen und im Einvernehmen mit dem verschreibenden Arzt freigeben. Die Forderung einer separaten Lagerung von Eigenblutspenden geht auf Artikel 7 Abs. 2 der Richtlinie 2004/33/EG zurück.

Die Regelung in Absatz 10 stellt eine Notwendigkeit aus der Praxis dar. Im Einzelfall kann auf Grund einer medizinischen Dringlichkeit die Notwendigkeit bestehen, den Patienten unmittelbar mit dem erforderlichen Arzneimittel zu versorgen, auch wenn die verantwortliche sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes kurzfristig nicht verfügbar ist. Die sachkundige Per-

son nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat die Freigabe nachträglich zu bestätigen oder entsprechende Maßnahmen unverzüglich einzuleiten.

Absatz 11 stellt eine Spezialregelung für die Rückstellmusterlagerung bei Zubereitungen aus Blutzellen oder aus Frischplasma dar.

Zu § 32 (Ergänzende Regelungen für Gewebereinrichtungen)

In § 32 werden in Ergänzung zu den Abschnitten 1 bis 3 spezifische Regelungen für Gewebereinrichtungen festgelegt. Sie gelten für die Tätigkeiten, die aus der Definition nach § 2 Nummer 10 hervorgehen. Wenn die Gewebereinrichtungen die Produkte menschlicher Herkunft selbst gewinnen (entnehmen), sind sie auch Entnahmeeinrichtungen im Sinne des § 2 Nummer 11 und müssen daher zusätzlich auch die für die Entnahme geltenden Regelungen des § 33 beachten.

Absatz 1 regelt Besonderheiten des QM-Systems in Gewebereinrichtungen. Mit Satz 1 wird insbesondere Artikel 16 und Artikel 20 der Richtlinie 2004/23/EG und der von der Kommission festgelegten Standards gemäß Artikel 28 Buchstabe c dieser Richtlinie Rechnung getragen. Mit Satz 2 wird die Forderung aus Artikel 9 Abs. 1 Satz 2 der Richtlinie 2004/23/EG umgesetzt, wonach eingeführte Arzneimittel oder Produkte menschlicher Herkunft den Qualitäts- und Sicherheitsstandards der Europäischen Gemeinschaft zumindest gleichwertig sein müssen.

Absatz 2 legt fest, dass die Arbeitsplatzbeschreibungen in Gewebereinrichtungen, die keine Entnahmeeinrichtungen sind, nicht nur für Mitarbeiter in leitender oder verantwortlicher Stellung, sondern für das gesamte Personal, das die Qualität der Produkte beeinflussen kann, vorliegen müssen. Hierzu gehört beispielsweise auch das Reinigungspersonal, das Zutritt zu den Verarbeitungsbereichen hat. Absatz 2 entspricht § 31 Abs. 2, da es sich um Produktgruppen von vergleichbarem Risiko handelt.

Mit Absatz 3 wird den Besonderheiten der Räume, die für die Verarbeitung der Produkte genutzt werden sollen, Rechnung getragen, um die Qualität der Produkte sicherzustellen. Nur dann, wenn die Produkte offen verarbeitet und keinem Inaktivierungs- oder Sterilisationsprozess unterzogen werden, sind spezielle Anforderungen an die Luftreinheit festzulegen. Bei

Maßnahmen der medizinisch unterstützten Befruchtung sind die Besonderheiten der Verfahren zu berücksichtigen.

In Absatz 4 wird das Vertragsverhältnis mit anderen Betrieben und Einrichtungen geregelt. Die Sätze 1 bis 3 beziehen sich auf solche Tätigkeiten, die von Dritten im Auftrag der Gewebereinrichtung durchgeführt werden und setzen Artikel 24 Abs. 3 und 5 der Richtlinie 2004/23/EG um. Mit Satz 4 wird das Verhältnis zwischen der verarbeitenden Gewebereinrichtung und Entnahmeeinrichtungen geregelt. Satz 5 nimmt Bezug auf Artikel 24 der Richtlinie 2004/23/EG und auf Artikel 2 Abs. 3 und 4 der Richtlinie 2006/17/EG.

Absatz 5 regelt das Vorgehen bei der Entgegennahme von Spenden aus den Entnahmeorganisationen. Die Vorschrift setzt Artikel 19 Abs. 3 und 4 der Richtlinie 2004/23/EG unter Einbeziehung von Abschnitt 2 im Anhang der Richtlinie 2006/17/EG um.

Absatz 6 stellt klar, dass die Gewinnung und die Verarbeitung der Produkte unter Einhaltung der Guten fachlichen Praxis erfolgen muss. Mit Satz 3 wird entsprechend Artikel 8 der Richtlinie 2004/23/EG deutlich gemacht, dass die Rückverfolgbarkeit von der Spende und der daraus erhaltenen Bestandteile bis hin zum Spender oder zur Spenderin, einschließlich aller im Rahmen der Herstellung eingesetzter Geräte, Materialien und deren Chargenbezeichnungen sowie der Testergebnisse sichergestellt werden muss.

Mit Absatz 7 wird die erforderliche Testung der Spender entsprechend Anhang II oder III der Richtlinie 2006/17/EG festgelegt. Satz 2 legt gemäß Abschnitt 2.3 in Anhang II der Richtlinie 2006/17/EG fest, dass erforderlichenfalls besondere Faktoren, insbesondere bei Substitutionsmaßnahmen nach Blutverlust vor der Spende, berücksichtigt werden müssen. Die Tests sind für Spender, ausgenommen Keimzellspender, gemäß Abschnitt 2.2. in Anhang II der Richtlinie 2006/17/EG an Serum oder Plasma der Spender vorgenommen werden, für den Zeitpunkt der Probenahme sind die Abschnitte 2.4 bis 2.8 in Anhang II der Richtlinie 2006/17/EG zu berücksichtigen. Die Probenahme muss bei Keimzell Spendern im Zusammenhang mit der Spende stehen.

Absatz 8 entspricht § 31 Abs. 6, da es sich hier um die gleichen Testverfahren und um Produktgruppen von vergleichbarem Risiko handelt.

Mit Absatz 9 werden unter Umsetzung von Artikel 8 Abs. 1 bis 3 der Richtlinie 2004/23/EG zusätzliche Kriterien für die Kennzeichnung festgelegt. Die Kennzeichnung jeder Herstellungsstufe muss die Rückverfolgbarkeit zum Spender ermöglichen und den Status, ob es sich um ein freigegebenes oder ein nicht freigegebenes Produkt handelt, eindeutig charakterisieren. Als andere Maßnahmen kommen validierte, rechnergesteuerte Kontrollsysteme in Betracht.

Absatz 10 geht zurück auf Artikel 21 der Richtlinie 2004/23/EG. Mit Satz 2 wird grundsätzlich festgelegt, dass nur solche Gewebezubereitungen freigegeben werden dürfen, die allen Kriterien der Spezifikation entsprechen. Soweit autologe Spenden mit spezifischen Testergebnissen Verwendung finden sollen, ist dies in den Spezifikationen entsprechend anzugeben.

Die Regelung in Absatz 11 entspricht § 31 Abs. 9 und stellt eine Notwendigkeit aus der Praxis dar. Im Einzelfall kann aufgrund einer medizinischen Dringlichkeit die Notwendigkeit bestehen, den Patienten unmittelbar mit dem erforderlichen Arzneimittel zu versorgen, auch wenn die verantwortliche sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes kurzfristig nicht verfügbar ist. Die sachkundige Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes hat die Freigabe nachträglich zu bestätigen oder entsprechende Maßnahmen unverzüglich einzuleiten.

Absatz 12 stellt eine Spezialregelung für die Rückstellmusterlagerung bei Gewebezubereitungen dar.

Zu § 33 (Besondere Regelungen für Entnahmeeinrichtungen)

Absatz 1 regelt Besonderheiten des QM-Systems in Entnahmeeinrichtungen. Mit der Regelung wird insbesondere Artikel 2 Abs. 5 der Richtlinie 2006/17/EG umgesetzt. Mit Satz 3 wird deutlich gemacht, dass die Entnahmeeinrichtungen kein eigenes QM-System aufrecht erhalten müssen, wenn sie in das System der verarbeitenden Gewebeeinrichtung integriert sind.

Absatz 2 Satz 1 setzt Artikel 18 der Richtlinie 2004/23/EG hinsichtlich des Personals um, das unmittelbar an der Entnahme beteiligt ist. Satz 2 entspricht der Regelung des § 4 Abs. 2 Satz 1.

Mit Absatz 3 soll den Besonderheiten der Räume bei der Entnahme der Produkte entsprechend Artikel 2 Abs. 8 bzw. Abschnitt 1.3.3. in Anhang 4 der Richtlinie 2006/17/EG Rechnung getragen werden. Für die Entnahme bei lebenden Spendern, beispielsweise bei der Knochenmark-

entnahme, wird ein funktionierender Operationssaal als geeignet angesehen. Zu den genannten Behandlungsräumen zählen insbesondere Kreißsäle und Zahnarztpraxen. Für die Entnahme bei verstorbenen Spendern, beispielsweise in der Pathologie, Bestattungsinstituten oder auch in Privatwohnungen, sollen die Räume sauber und geeignet für ihre Zwecke sein. Mit Satz 4 wird den Besonderheiten der Entnahme von Keimzellen Rechnung getragen, sofern die Art der Entnahme keine besonderen Anforderungen an die Räume erfordert. Die heute übliche ultraschallgesteuerte Eizellentnahme zählt nicht zu den endoskopischen Entnahmeverfahren, die unter OP-Bedingungen durchzuführen ist. Für die seltenen Fälle der laparoskopischen Entnahme gelten dagegen die gleichen Voraussetzungen wie für die offen chirurgischen Maßnahmen.

Die in Absatz 4 aufgeführten Einzelheiten zur Spendengewinnung beruhen auf den Vorgaben der Richtlinie 2006/17/EG.

Zu den unter *Nummer 4* genannten Maßnahmen zur Minimierung von Kontaminationen bei der Entnahme gehören insbesondere die Desinfektion der Entnahmestellen, die Verwendung steriler Instrumente und Entnahmebestecke sowie validierte Reinigungs- und Sterilisationsverfahren. Als weitere Maßnahmen zur Minimierung von Kontaminationen der Produkte zählen bei Augenhornhäuten beispielsweise die Zugabe von Antibiotika und Antimykotika sowie tägliche Medienkontrollen bzw. –wechsel während der Aufbewahrung.

Zu den unter *Nummer 6* genannten Anforderungen an die Behältnisse gehören insbesondere die CE-Kennzeichnung, sofern verfügbar, oder die Einhaltung gleichwertiger Standards bei der Gewinnung der Produkte in Ländern, die nicht Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind.

Die in *Nummer 7* genannten Kennzeichnungsvorgaben gehen zurück auf Abschnitt 1.6. im Anhang IV der Richtlinie 2006/17/EG.

Mit Satz 2 wird entsprechend Artikel 8 der Richtlinie 2004/23/EG deutlich gemacht, dass die Rückverfolgbarkeit von der Spende und der daraus erhaltenen Bestandteile bis hin zum Spender oder zur Spenderin, einschließlich aller im Rahmen der Herstellung eingesetzter Geräte, Materialien und deren Chargenbezeichnungen sowie der Testergebnisse sichergestellt werden muss.

In Absatz 5 werden entsprechend Artikel 5 der Richtlinie 2006/17/EG die Anforderungen an den Transport der Spenden zu den verarbeitenden Gewebereinrichtungen festgelegt.

Abschnitt 6

Ordnungswidrigkeiten

Zu § 34 (Ordnungswidrigkeiten)

In § 34 werden die Ordnungswidrigkeitsvorschriften festgelegt.

Abschnitt 7

Schlussvorschriften

Zu § 35 (Übergangsregelung)

Die Vorschrift sieht zu Gunsten von Unternehmen, die mit Wirkstoffen handeln, mit Rücksicht auf Rechtsgeschäfte oder Aufwendungen, die unter Geltung der bisherigen Rechtslage erfolgt sind, eine zweijährige Abverkaufsmöglichkeit für Wirkstoffe in Drittstaaten vor, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Verordnung entweder bereits gelagert oder auf Grund einer bestehenden vertraglichen Verpflichtung bezogen werden.

Zu Artikel 2 (Änderung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken)

Zu Nummer 1 (§ 1)

Der Anwendungsbereich der Verordnung wird aufgrund des Wegfalls des Herstellungsauftragsverfahrens für Fütterungsarzneimittel angepasst.

Zu Nummer 2 (§ 3)

Die Regelung ist mit dem Ende der Übergangsfrist für das Herstellungsauftragsverfahren in § 137 AMG mit Ablauf des 31.12.2005 gegenstandslos geworden und wird daher aufgehoben.

Zu Nummer 3 (§ 5)

Die Bestimmungen, die entweder in die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung überführt werden oder durch den Wegfall des Herstellungsauftragsverfahrens gegenstandslos geworden sind, werden aufgehoben.

Zu Nummer 4 (§ 6)

Die Bestimmungen sind durch den Wegfall des Herstellungsauftragsverfahrens gegenstandslos geworden und werden aufgehoben.

Zu Nummer 5 (§ 7)

Der bisherige Text des § 7 Abs. 1 Satz 2 verweist auf § 6 Abs. 2 Satz 2 bis 8. Da § 6 in Folge des Wegfalls des Herstellungsauftragsverfahrens aufgehoben wird, entfällt der Verweis. Der neue Satz regelt, dass die Verschreibung auch als Fernkopie erteilt werden kann, wenn das Original unverzüglich nachgereicht wird. Damit soll eine möglichst zeitnahe arzneiliche Versorgung der Tiere sichergestellt werden.

Die Regelung des bisherigen Absatzes 2, die Nachweispflichten für den Tierarzt vorsieht, wird in § 13 integriert. Der neue Absatz 2 regelt die Verschreibung von Fütterungsarzneimitteln zur Herstellung in einem anderen EU- oder EWR-Mitgliedstaat.

Zu Nummer 6 (§ 8)

Die Bestimmungen, die durch den Wegfall des Herstellungsauftragsverfahrens gegenstandslos geworden sind, werden aufgehoben.

Zu Nummer 7 (§ 10)

Die Bestimmungen, die in die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung überführt werden, werden aufgehoben.

Zu Nummer 8 (§ 13)

Es handelt sich um eine Anpassung aufgrund des Wegfalls des Herstellungsauftragsverfahrens sowie um die Integration der bisherigen Regelung des § 7 Abs. 2, da es sich um eine Nachweispflicht handelt.

Zu Nummer 9 (§ 15)

In § 15 werden die sich auf die aufgehobenen Bestimmungen beziehenden Bußgeldbestimmungen aufgehoben. Mit der Aufhebung von § 15 Abs. 1 Satz 1 Nr. 15 wird ein redaktionelles Versehen bereinigt.

Zu Nummer 10 (Anlagen 1 und 1a)

Die Anlage 1 wird aufgrund des Wegfalls des Herstellungsauftragsverfahrens angepasst. In Feld 8 wird an Stelle der Alternative Alter oder Gewicht nun die Angabe des Gewichtes der Tiere obligatorisch vorgeschrieben, da das Gewicht und nicht das Alter für die Dosierung des Fütterungsarzneimittels maßgeblich ist. Bei der Anlage 1a handelt es sich um das bisher im Bundesanzeiger bekannt gemachte Formblatt nach § 56 AMG. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt eine Zusammenfassung der für die Verschreibung von Fütterungsarzneimitteln relevanten Formblätter als Anlagen der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken.

Zu Artikel 3 (Änderung der Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe)

Es handelt sich um eine Folgeänderung. In § 1 wird die Bezugnahme auf die bisherige Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer an die neue Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung angepasst.

Zu Artikel 4 (Änderung der GCP-Verordnung)

Es handelt sich um eine Folgeänderung. In § 4 wird die Bezugnahme auf die bisherige Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer an die neue Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung angepasst.

Zu Artikel 5 (Bekanntmachungserlaubnis)

Aus Gründen der Normklarheit kann das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz den Text der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken in der durch diese Verordnung geänderten Fassung bekanntmachen.

Zu Artikel 6 (Inkrafttreten, Außerkrafttreten)

Die Vorschrift regelt das Inkrafttreten dieser Verordnung und das Außerkrafttreten der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, die durch die neue Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung abgelöst wird.